

Der BOLD-Effekt in der funktionellen Magnetresonanztomographie bei hoher magnetischer Feldstärke und hoher räumlicher Auflösung an Ratten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Diplom-Physiker Jörg Ulrich Seehafer

aus Lüdenscheid

Berichterstatter
(Gutachter)

Prof. Dr. André Bresges

Prof. Dr. Berenike Maier

Prof. Dr. Mathias Hoehn

Tag der mündlichen Prüfung

07. Juni 2016

Kurzdarstellung

In dieser Arbeit wird der BOLD-Effekt an Ratten bei hoher magnetischer Feldstärke und hoher räumlicher Auflösung untersucht. Es wird allgemein angenommen, dass der BOLD-Kontrast in einem funktionellen MRT-Experiment mit höherer Feldstärke ansteigt. In dieser Arbeit wird ein Vergleich des BOLD-Kontrastes mit SE- und GE-EPI bei den Feldstärken 7.0 Tesla und 11.7 Tesla vorgestellt. Darin wird gezeigt, dass bei einer Erhöhung von 7.0 Tesla auf 11.7 Tesla, trotz des gesteigerten Signal-Rausch-Verhältnisses, die erwartete Steigerung der Amplitude des BOLD-Kontrastes ausbleibt. Die aktuelle Theorie des BOLD-Effektes erklärt extravaskuläre und intravaskuläre sowie statische und dynamische BOLD-Effekte. Die Theorie wird in Hinblick auf die Ergebnisse besonders auf den Einfluss der Echozeiten TE und der 2D-Auflösung von $(400\ \mu\text{m})^2$ diskutiert.

Bei einer Studie mit EPI-Aufnahmen bei 11.7 Tesla mit hoher räumlicher 2D-Auflösung von bis zu $(125\ \mu\text{m})^2$ mit Quadratur-Oberflächenspule und bis zu $(75\ \mu\text{m})^2$ mit Vierkanal-Oberflächenspule und paralleler Bildgebungstechnologie werden deutliche Strukturen wie laminare Schichten und kortikale Säulen im somatosensorischen Kortex sowie thalamische Aktivierung im VPL detektiert. Diese Ergebnisse ermöglichen neue Untersuchungen mit bisher nicht bekannter Auflösung und Kontrast in dieser Region. Zudem wird der Anstieg des BOLD-Kontrastes für SE- und GE-EPI mit steigender räumlicher Auflösung aufgrund fallender Partialvolumen-Effekte bestätigt und quantifiziert.

Abstract

This work presents the study of the BOLD effect in rats using high magnetic field strengths and high spatial resolution. It is generally known that the BOLD contrast in a functional MRI experiment of up to 7.0 Tesla increases with higher magnetic field strengths. To further understand the effect a study comparing the BOLD contrast with SE-EPI and GE-EPI at 7.0 Tesla and 11.7 Tesla is performed. It is demonstrated that during transition from 7.0 Tesla to 11.7 Tesla, despite the increased signal-to-noise ratio, the dominant effect is not a further increase in amplitude of BOLD contrast, but only an increase in sensitivity of the BOLD contrast. This leads to larger activated areas with partially even lower average BOLD contrast in the cluster. The actual BOLD model, which consists of extravascular and intravascular static and dynamic BOLD effects, is discussed in detail with respect to the results in dependence of echo times TE and 2D resolution of $(400\ \mu\text{m})^2$.

A significantly improved study with EPI scans at 11.7 Tesla and high spatial 2D resolution of $(125\ \mu\text{m})^2$ using a quadrature surface coil and $(75\ \mu\text{m})^2$ using a four-channel surface coil with parallel imaging technology is performed. This reveals structures in the somatosensory cortex like laminar layers, cortical columns, and thalamic VPL activation. The increase of SE- and GE-EPI BOLD contrast for higher spatial resolution due to decreased partial volume effects is confirmed and quantified.

Inhaltsverzeichnis

Titelseite	i
Kurzdarstellung / Abstract	iii
Inhaltsverzeichnis	vii
I. EINLEITUNG	1
1. Einleitung	3
1.1. Magnetresonanztomographie - MRT	3
1.2. Funktionelle MRT an Mensch und Tier	4
1.3. Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit	4
II. GRUNDLAGEN	7
2. Nukleare Magnetresonanz	9
2.1. Geschichtliche Entwicklung der Magnetresonanz	9
2.2. Kernspin, Magnetisierung und Resonanz	11
2.3. Bloch-Gleichungen und Relaxation	12
2.4. Erzeugung und Detektion von Echos	15
3. Magnetresonanztomographie	19
3.1. Gradienten, Ortskodierung und Schichtselektion	19
3.2. k-Raum, Fourier-Transformation und Rekonstruktion	21
3.3. Pulssequenzen und Kontraste	26
3.4. EPI-Sequenz und Artefakte	29
3.5. Parallele Bildgebung	30
3.6. Anwendungen und Grenzen der MRT-Technik	32
4. Funktionelle Magnetresonanztomographie	35
4.1. Der BOLD-Effekt	35
4.2. Neurovaskuläre Kopplung des BOLD-Signals	38
4.3. Intravaskuläre und extravaskuläre BOLD-Effekte	40
4.4. Vergleich neurowissenschaftlicher Methoden	41

III. MATERIAL UND METHODEN	45
5. Tierexperimentelles	47
5.1. Tierexperimente in der bildgebenden Neurowissenschaft	47
5.2. Anästhesie und Sedierung	49
5.3. Temperierung	53
5.4. Vorderpfoten-Stimulation	54
6. Experimenteller Aufbau am MPI	57
6.1. 7.0 und 11.7 Tesla MRT-Systeme	57
6.2. Hochfrequenzspulen und SNR	59
6.3. Tierträger und Temperaturcontroller	61
6.4. Anästhesie und physiologisches Monitoring	63
6.5. Stimulationseinheit	64
6.6. Mechanische Änderungen	65
6.7. MRT-Steuerungssoftware ParaVision	66
7. fMRT-Auswertung	67
7.1. Berechnung des BOLD-Kontrastes	67
7.2. Bewegungskorrektur	68
7.3. Ausblick und Grenzen	69
IV. ERGEBNISSE	71
8. Einfluss der MRT- und Stimulationsparameter auf das BOLD-Signal	73
8.1. Voruntersuchungen	73
8.2. Einfluss verschiedener Parameter auf das BOLD-Signal	80
8.3. Berechnung des BOLD-Signals	88
9. Einfluss der magnetischen Feldstärke auf das BOLD-Signal	93
9.1. SE-Feldvergleich	93
9.2. Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS	95
9.3. Unterer Schwellenwert des BOLD-Signals	99
9.4. Power-Analyse des SE-Feldvergleiches	101
9.5. Gruppenanalyse BOLD-Kontrast und funktionelles CNR	102
9.6. GE-SE-Feldvergleich	104
10. Einfluss der räumlichen Auflösung auf das BOLD-Signal bei 11.7 Tesla	107
10.1. Eigenschaften der Oberflächenspulen	107
10.2. S1FL-Aktivierungen	111
10.3. S2-Aktivierungen	118
10.4. Thalamus-Aktivierungen	120
10.5. Körtikale Schichten und Säulen	125
10.6. Anstieg des BOLD-Kontrastes mit höherer Auflösung	129

V. DISKUSSION	133
11. MRT- und Stimulationsparameter	135
11.1. Voruntersuchung	135
11.2. Relaxation und SNR	139
11.3. Physiologie und BOLD-Signal	140
11.4. Parallele Bildgebung mit Vierkanalspule	145
12. Das BOLD-Signal und die magnetische Feldstärke	149
12.1. Spin-Echo-EPI Vergleich	149
12.2. Gradienten-Echo-EPI	152
12.3. Das BOLD-Signal von 1.5 bis 7.0 Tesla	153
12.4. Hypothese der Diskontinuität des Anstiegs des BOLD-Signals	154
12.5. Aussagekraft der Messdaten des BOLD-Signals bei 7.0 und 11.7 Tesla	155
12.6. Zusammenfassung der Feldstärke-Diskussion	160
13. Das BOLD-Signal und die räumliche Auflösung	163
13.1. Oberflächenspulen, Sequenzen und Artefakte	163
13.2. Kortex-Aktivierungen in S1FL	167
13.3. Thalamus-Aktivierung in VPL	170
13.4. Anstieg des BOLD-Kontrastes mit höherer Auflösung	171
13.5. Grenzen und Ausblick	172
14. Zusammenfassung	175
 VI. ANHANG	 177
Index	179
Abkürzungsverzeichnis	181
Abbildungsverzeichnis	185
Tabellenverzeichnis	187
Literaturverzeichnis	188
Veröffentlichungen	199
Danksagung	203
Erklärung	205
Lebenslauf	207

Teil I.

EINLEITUNG

1. Einleitung

In dieser Einleitung werden die Begriffe MRT und fMRT sowie ihre Bedeutung für die medizinische Forschung kurz und allgemeinverständlich beschrieben. Daran schließen sich Motivation und Zielsetzung, sowie eine Übersicht über die Gliederung dieser Arbeit an.

1.1. Magnetresonanztomographie - MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist heute eine der wichtigsten Bildgebungstechniken für die diagnostische Medizin. Es handelt sich um ein nicht-invasives Verfahren, das sich durch einen guten Weichteilkontrast auszeichnet. Dabei kommt es, im Gegensatz zu anderen Bildgebungstechniken, wie Röntgengeräten, Computertomographie (CT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET), ohne radioaktive oder ionisierende Strahlung aus. Stattdessen werden zur Bildgebung Hochfrequenzwellen eingestrahlt, deren Frequenz im MHz-Bereich liegt und die im zugelassenen Betrieb zu wenig Energie transportieren, um Moleküle aufzubrechen oder Schäden an DNA oder Organen hervorzurufen. Die MRT ist äußerst vielseitig und wird daher u. a. für Untersuchungen in Morphologie, Pathologie und Physiologie angewandt. Sie liefert einen guten Kontrast bei hoher Bildqualität von stark wasserbeinhaltenden Geweben, z. B. Gehirn, Herz, Organen und Muskeln. Heutzutage können aber auch Sehnen, Knorpel, Knochen und die Lunge dargestellt werden. Darüber hinaus bietet die MRT eine Reihe intrinsischer Kontraste, z. B. die sogenannten T_1 - und T_2 -gewichteten Kontraste sowie extrinsischer Kontraste, die Diffusion, Perfusion, Blutfluss, Sauerstoffsättigung und Gehirnaktivierung optimal darstellen. Im Laufe der Jahre wurden immer schnellere MRT-Sequenzen eingeführt, die die aktuelle Technik und die Relaxationszeiten der Atome des Gewebes für einen gewünschten Kontrast möglichst optimal ausnutzen, um das Gewebe mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung aufzunehmen. Die maximale Feldstärke der Magnete wurde in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich erhöht. Dadurch konnten die Signalstärke und das Signal-Rausch-Verhältnis gesteigert werden. Die Erhöhung der Feldstärke brachte neben höheren Kosten auch die Veränderungen der physikalischen Parameter und intrinsischer Kontraste mit sich. Daher muss für jeden Kontrast bei hohen Feldstärken untersucht werden, inwieweit ein Gewinn der Signalstärke auch zu besseren Aufnahmen und stärkerem Kontrast führt. Zu den größten Fortschritten des letzten Jahrzehnts gehört die parallele Bildgebung, die zuerst nur das Signal-Rausch-Verhältnis erhöhte, später aber auch Messzeiten deutlich verkürzte.

1.2. Funktionelle MRT an Mensch und Tier

Funktionelle MRT (fMRT), die Untersuchung der MRT-Signalintensitäten in Abhängigkeit von stimulierten Reizen, ermöglicht es, Gehirnaktivität zu untersuchen. Dabei wird Blut als natürliches Kontrastmittel genutzt, da Unterschiede in Sauerstoffsättigung und Blutfluss zu unterschiedlichen Signalintensitäten führen. Dieser Effekt wird BOLD-Effekt genannt. Meist wird eine bestimmte Gehirnregion durch eine Aufgabe oder einen Reiz stimuliert, dieser kann z. B. mechanisch, optisch, auditiv oder auch emotional sein. FMRT wird für die Diagnostik und Therapie einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen, z. B. Schlaganfall, Multiple Sklerose, Parkinson- und Alzheimer-Krankheit oder auch zur Darstellung und Funktion von neuronalen Netzwerken und funktionellen Einheiten eingesetzt, die mit klassischer anatomischer MRT nicht dargestellt werden können. Die Auswertung der Reize beruht auf dem Vergleich von MRT-Aufnahmen im stimulierten Zustand und im Ruhezustand. Nach hinreichender Wiederholung dieser Aufnahmen kann eine statistische Aussage über den Zusammenhang von Reiz und Signaländerungen in gewissen Gehirnregionen getroffen werden. Zur Darstellung werden die Ergebnisse der statistischen fMRT-Auswertung als farbiger BOLD-Kontrast über die Grauwerte der MRT-Aufnahmen gelegt. FMRT wurde 1990 in Tierexperimenten entdeckt und fand relativ schnell Einzug in die Klinik. FMRT-Messungen sind auf nahezu allen experimentellen und klinischen MRT-Systemen möglich und die Zahl der Studien und Veröffentlichungen steigt kontinuierlich an.

1.3. Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht den BOLD-Kontrast bei hohen Feldstärken und hohen räumlichen Auflösungen bei Ratten, um neue Erkenntnisse über den BOLD-Effekt zu gewinnen und um Aussagen über die Substruktur von kortikalen Aktivierungen bei hohen Auflösungen mit herkömmlicher und paralleler Bildgebung treffen zu können. Die Daten wurden auf einem Kleintier-MRT-System mit einer Feldstärke von 11.7 Tesla aufgenommen, das 2007 in Köln aufgebaut wurde und das erste System mit dieser Feldstärke in Europa war.

Die Feldstärken der humanen MRT-Systeme betragen 1.5 Tesla und 3.0 Tesla an klinischen Systemen und 4.0 Tesla und 7.0 Tesla bei experimentellen Systemen. Es existieren allerdings auch einige wenige Systeme mit 9.4 Tesla und 11.7 Tesla, der momentan höchsten Feldstärke. Tierexperimentelle Systeme liegen größtenteils bei 4.7 Tesla, 7.0 Tesla und 9.4 Tesla. Es existieren aber auch einige Systeme von 11.7 Tesla bis 21 Tesla. Trotz der Existenz von Hochfeld-MRT-Systemen bis hin zu 21 Tesla gibt es wenige quantitative Daten, die die Abhängigkeit des BOLD-Effektes von Feldstärken oberhalb 7.0 Tesla in Abhängigkeit von Sequenz und Auflösung detailliert untersuchen und beschreiben. In dieser Arbeit wird der BOLD-Kontrast mit gleicher Auflösung bei Feldstärken von 7.0 Tesla und 11.7 Tesla untersucht, um eine Aussage über den BOLD-Kontrast oberhalb von 7.0 Tesla machen zu können,

die in der aktuellen Theorie des BOLD-Effektes nicht enthalten ist. Nach Ende der Datennahme für die oben beschriebene Vergleichsstudie wurden fMRT-Aufnahmen mit höheren Auflösungen durchgeführt, die die Eigenschaften des neuen Systems optimal ausnutzen. Anschließend wurde der gewünschte Kontrast für die jeweilige Fragestellung optimiert. Damit konnten erstmals in unserem Labor eine Substruktur in der Aktivierung im Kortex sowie Aktivierung im Thalamus der Ratten gefunden werden. Mit paralleler Bildgebung war es zudem erstmals möglich, eine räumliche Auflösung von $75\,\mu\text{m}$ in Schichten mit der EPI-Sequenz zu erzielen und somit die Mikrostruktur des aktivierten Kortex weiter aufzulösen.

All diese Ergebnisse dienten dazu, das Verhalten des BOLD-Effektes bei hohen Feldstärken zu studieren und das Verständnis des Effektes im Allgemeinen zu erweitern.

Teil II.

GRUNDLAGEN

2. Nukleare Magnetresonanz

Im folgenden Kapitel sollen die Grundlagen der nuklearen Magnetresonanz (NMR), auch Kernresonanz genannt, vorgestellt werden. Diese wurden zur Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt und wird in Kapitel 3 beschrieben.

2.1. Geschichtliche Entwicklung der Magnetresonanz

1865 entwickelte James C. Maxwell die Maxwell-Gleichungen (Maxwell, 1865), die die theoretische Grundlage des Elektromagnetismus bilden und sowohl die Verknüpfung von Elektrizität und Magnetismus beschreibt, als auch die Lichtgeschwindigkeit analytisch bestimmen. Die Maxwell-Gleichungen wurden experimentell von Pieter Zeeman¹ bestätigt, der auch 1896 die Aufspaltung von Spektrallinien eines Atoms im Magnetfeld (Zeeman, 1897) entdeckte. Die Ursache dieser Aufspaltung wurde 1925 von George E. Uhlenbeck und Samuel A. Goudschmidt durch die Einführung des Elektronenspins erklärt. Die quantenmechanische Erklärung wurde 1927 von Wolfgang Pauli² durch die Einführung der Pauli-(Spin-)Matrizen (Pauli, 1927) und 1928 von Paul Dirac³ durch die Einführung der Dirac-Gleichungen (Dirac, 1928a; Dirac, 1928b) geliefert, die die Existenz eines nuklearen Kerndrehimpulses postulierten. Die Existenz eines Kernspins wurde 1927 von David M. Dennison nachgewiesen, der zeigte, dass es zwei Spezies von Wasserstoff (H_2), Orthowasserstoff mit parallelem Kernspin und Parawasserstoff mit anti-parallelem Kernspin, gibt.

Im Jahre 1938 zeigte Isidor Rabi, wie der magnetische Kernspin in Gasen detektiert und vermessen werden kann. Anschließend, im Jahre 1940, beschrieb Felix Bloch erstmals die Wirkung der magnetischen Resonanz auf das magnetische Moment des Protons (Bloch und Siegert, 1940). Von 1936 bis 1942 scheiterte Cornelis J. Gorter, der Entdecker der paramagnetischen Relaxation, noch mit dem Nachweis des nuklearen Drehimpulses bzw. damit, magnetische Kernmomente zu ermitteln (Gorter und Broer, 1942). Doch die Resonanz der Protonen wurde dann 1946 von Edward M. Purcell (Purcell u. a., 1946) und Felix Bloch (Bloch, 1946; Bloch, Hansen u. a., 1946) unabhängig voneinander entdeckt⁴, indem sie resonante Absorptionslinien bei kontinuierlicher Hochfrequenzeinstrahlung nachwiesen. Zudem schlug Bloch die Verwendung von Differentialgleichungen vor, den sogenannten Bloch-Gleichungen (Bloch,

¹Nobelpreis für Physik 1902

²Nobelpreis für Physik 1945

³Nobelpreis für Physik 1933

⁴gemeinsamer Nobelpreis für Physik 1952

Hansen u. a., 1946), die das zeitliche Verhalten des Magnetisierungsvektors unter Einfluss der Relaxationen beschreiben.

Der Mechanismus des Spin-Echo (SE), das den Magnetisierungsvektor durch zwei Hochfrequenzeinstrahlungen von jeweils 90° zuerst anregt und anschließend fokussiert (Hahn-Echo), wurde 1950 von Erwin L. Hahn beschrieben (Hahn, 1950) und ermöglichte somit quantitative NMR-Messungen. Hahn beschrieb dort auch einen abschwächenden Term durch stochastische Molekülbewegungen und Diffusionseffekte, der aufgrund der damaligen Inhomogenitäten im Magnetfeld zu dramatischen Signalverlusten führte. Dieser Spin-Echo-Mechanismus wurde 1954 von Edward M. Purcell und Herman Y. Carr durch unterschiedliche Kippwinkel erweitert (CP-Sequenz), um Diffusionseffekte größtenteils zu umgehen (Carr und Purcell, 1954). 1958 wurde er von Saul Meiboom und David Gill abermals erweitert (CPMG-Sequenz), um imperfekte 180° -Pulse zu korrigieren (Meiboom und Gill, 1958).

Richard R. Ernst⁵ lieferte dann 1966 mit der Einführung kurzer Hochfrequenzpulse und der Nutzung der schnellen Fourier-Transformation FFT zur Berechnung des Spektrums (Ernst und Anderson, 1966) einen weiteren Grundstein für die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) und Magnetresonanztomographie. 1971 veröffentlichte Raymond Damadian eine erste Diagnosemethode, die auf den unterschiedlichen Relaxationszeiten von verschiedenen Geweben und Tumoren in Ratten ex-vivo beruhte (Damadian, 1971).

1973 war die Geburtsstunde der MRT, als Paul C. Lauterbur (Lauterbur, 1973) und Sir Peter Mansfield (Mansfield und Grannell, 1973) unabhängig voneinander die erste Bildgebung durch Magnetresonanz zeigten⁶. Für medizinische Messungen mit Auflösungen in der Größenordnung von 1 cm wurden mehrere Stunden benötigt. Die damals eingeführte inverse Fourier-Transformation zur Berechnung der MRT-Aufnahmen aus den aufgenommenen Frequenzdaten ist bis heute die am weitesten verbreitete Methode der Bild-Rekonstruktion in der MRT. Ganzkörperaufnahmen (Edelstein u. a., 1980) und erste klinische Geräte wurden ab 1980 mit einfachen SE-Sequenzen und Gradienten-Echo (GE)-Sequenzen betrieben, allerdings mit langen Messzeiten von über 5 Minuten pro Schicht.

1986 konnten die MRT-Messzeiten mit Hilfe der schnellen SE-Sequenz RARE (rapid acquisition with relaxation enhancement) durch Jürgen Hennig (Hennig u. a., 1986) und der schnellen GE-Sequenz FLASH (fast low angle shot) durch Jens Frahm und Axel Haase (Frahm, Haase u. a., 1986; Haase u. a., 1986) dramatisch verkürzt werden, was maßgeblich für die schnelle klinische Anwendung in den späten neunziger Jahren war. Die schon teilweise zuvor von Mansfield beschriebene Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz (Mansfield und Maudsley, 1976; Mansfield, 1977; Mansfield, Howseman u. a., 1989), die ganze Aufnahmen nach nur einem einzigen Anregungspuls innerhalb kürzester Zeit aufnimmt, konnte aber erst Mitte der neunziger Jahre angewandt werden, da sie hohe Anforderungen an die Leistung des Gradienten und die Qualität des Magneten stellt.

⁵Nobelpreis für Chemie 1991

⁶gemeinsamer Nobelpreis für Medizin 2003

Weitere wichtige Meilensteine für die Verbreitung von MRT waren die Entdeckungen des BOLD-Effektes 1990 durch Ogawa (Ogawa, T. M. Lee u. a., 1990), der die Grundlage der funktionellen MRT bildete und ab 1997 die Parallele Bildgebung (PI) (Sodickson und Manning, 1997; Pruessmann u. a., 1999; Griswold u. a., 2002), die schnell zur Routine im klinischen Einsatz wurde.

2.2. Kernspin, Magnetisierung und Resonanz

Kerne mit ungerader Massenzahl oder Kerne mit gerader Massenzahl und ungerader Kernladungszahl besitzen eine von Null verschiedene Spinquantenzahl j . Dieser Kernspin tritt über das magnetische Moment $\vec{\mu}$ in Wechselwirkung mit magnetischen Feldern, so dass ein Teilchen je nach Ausrichtung seines Spins in einem Magnetfeld unterschiedliche Energiemengen enthält. Für das magnetische Moment $\vec{\mu}$ und den quantenmechanischen Drehimpuls \vec{I} gilt,

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}, \quad (2.1)$$

wobei γ das gyromagnetische Verhältnis ist. Häufig wird anstelle von $\gamma_{Proton} = 267.5 \cdot 10^6 \text{ rad/s/T}$ die Konstante

$$\bar{\gamma} = \frac{\gamma}{2\pi} = 42.58 \text{ MHz/T} \quad (2.2)$$

verwendet. Einige Zahlenwerte und Eigenschaften für die wichtigsten Kerne der NMR sind in Tabelle 2.1 aufgelistet, dabei wird u. a. die Empfindlichkeit des Kernels gegenüber des 1H-Kerns für die Bildgebung aufgelistet.

Tabelle 2.1.: Eigenschaften einiger NMR-aktiver Kerne

Kern	$\bar{\gamma}$ [MHz/T]	Spin j	Empfindlichkeit	Isotopenanteil %
1H	42.58	1/2	1.0	99.99
19F	40.05	1/2	0.83	100
23Na	11.26	3/2	$9.25 \cdot 10^{-2}$	100
31P	17.23	1/2	$6.63 \cdot 10^{-2}$	100
13C	10.71	1/2	$1.76 \cdot 10^{-4}$	1.08

In der NMR wird häufig anstelle der korrekten Bezeichnung für den „Kern mit Eigendrehimpuls“ oder den „Eigendrehimpuls des Kernels“ der Begriff „Spin“ verwendet.

Befindet sich ein Ensemble von Spins in einem statischen Magnetfeld der Flussdichte $\vec{B}_0 = B_0 \vec{e}_z$, so ist unter Vernachlässigung der Wechselwirkung der Spins untereinander der Hamilton-Operator H gegeben:

$$H = -\vec{\mu} \vec{B}_0 = -\gamma \vec{I} \vec{B}_0 = -\gamma I_z B_0. \quad (2.3)$$

Die Eigenzustände dieses Hamilton-Operators werden durch die Magnetquantenzahl m charakterisiert, die bei gegebener Spinquantenzahl j genau die $2j + 1$ Werte

$(-j, -j + 1, \dots, j - 1, j)$ annehmen kann. Die z -Komponente des Drehimpulses im Eigenzustand mit der Quantenzahl m ist dabei durch $I_{z,m} = \hbar m$ gegeben, woraus sich die Energieeigenwerte

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0 \quad (2.4)$$

ergeben. Für die Kerne mit Spin $\frac{1}{2}$ ergeben sich somit nur zwei Eigenzustände, die durch die Energielücke

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \quad (2.5)$$

getrennt sind. Die Resonanzfrequenz zwischen den beiden Übergängen ist

$$\nu = \gamma B_0. \quad (2.6)$$

Für den Wasserstoffkern 1H ergibt sich für eine Feldstärke von $B_0 = 2.35$ T eine Energiedifferenz von $0.41 \mu\text{eV}$ und eine Resonanzfrequenz von $\nu = 100$ MHz, bzw. eine Resonanzfrequenz von $\nu = 42.58$ MHz bei $B_0 = 1$ T. Bei 7.0 Tesla ergibt sich eine Resonanzfrequenz von $\nu = 300$ MHz, bei 11.7 Tesla eine Resonanzfrequenz von $\nu = 500$ MHz.

Der Zustand des Spins folgt aus der Superposition der beiden Eigenzustände, Spin-up und Spin-down. Die Berechnung des Erwartungswertes des magnetischen Moments führt zu Lösungen, die als Präzessionsbewegung im Sinne der klassischen Physik, also des magnetischen Moments im magnetischen Feld beschrieben werden können:

$$\begin{aligned} \langle \mu_x \rangle &= \frac{\gamma \hbar}{2} \cdot \sin \theta \cdot \cos(\phi_0 + \omega_0 t) \\ \langle \mu_y \rangle &= \frac{\gamma \hbar}{2} \cdot \sin \theta \cdot \sin(\phi_0 + \omega_0 t) \\ \langle \mu_z \rangle &= \frac{\gamma \hbar}{2} \cdot \cos \theta \end{aligned} \quad (2.7)$$

mit konstanten Winkeln ϕ_0 und θ , siehe Abbildung 2.1.

Aus diesem Ergebnis folgen zwei wichtige Erkenntnisse: Erstens kann der Spin bzw. das Spin-Ensemble weiterhin klassisch betrachtet werden. Zweitens folgen daraus die Bloch-Gleichungen, die im folgenden Abschnitt erläutert werden.

2.3. Bloch-Gleichungen und Relaxation

Die zeitliche Evolution der Magnetisierung \vec{M} in einem äußeren magnetischen Feld $\vec{B}(t) = (B_x, B_y, B_z)$ wird durch die Bloch-Gleichungen vollständig beschrieben. Für die Zeitableitung des Erwartungswertes des magnetischen Momentes eines Kerns in einem magnetischen Feld B ergeben sich

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \cdot \vec{\mu} \times \vec{B} \quad \text{und} \quad \frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \cdot \vec{M} \times \vec{B}. \quad (2.8)$$

Daraus ergibt sich eine Präzessionsbewegung mit der Winkelgeschwindigkeit

$$\omega = \gamma B. \quad (2.9)$$

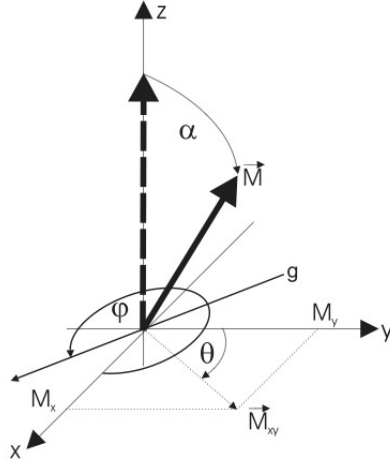


Abbildung 2.1.: Die Anregung durch einen HF-Puls bewirkt ein Kippen des Magnetisierungsvektors \vec{M} um den Kippwinkel α . Dadurch entsteht eine transversale Komponente $\vec{M}_T = (M_x, M_y)$, (Haacke u. a., 1999).

Während eines MRT-Experiments setzt sich das B -Feld aus dem Feld des statischen Magneten entlang der z -Achse $\vec{B}_0 = B_0 \cdot \vec{e}_z$ und dem dazu senkrecht stehenden Wechselfeld \vec{B}_1 zusammen, das über Hochfrequenzspulen eingestrahlt wird. Im rotierenden Koordinatensystem mit $\omega_0 = -\gamma B_0$ um die z -Achse lässt sich der Einfluss des statischen Feldes B_0 eliminieren und es gilt dann

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1. \quad (2.10)$$

Ein Hochfrequenzpuls bewirkt ein Kippen der Magnetisierung mit Kippwinkel

$$\alpha(t) = \gamma \int_0^{t_\alpha} B_1(t') dt', \quad (2.11)$$

der proportional zum Amplitudenintegral des Pulses ist, siehe Abbildung 2.1.

Im rotierenden Koordinatensystem ohne Berücksichtigung der Relaxation ist die Magnetisierung anschließend konstant. Im Laborsystem entspricht dies einer Präzessionsbewegung mit der Kreisfrequenz ω_0 . Die Präzessionsbewegung führt somit zum Abstrahlen eines Wechselfeldes, das von einer Spule aufgenommen werden kann.

1946 ergänzte Bloch die Bewegungsgleichungen durch zwei Terme zu den sogenannten Bloch-Gleichungen:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1 + \begin{pmatrix} -1/T_2 & 0 & 0 \\ 0 & -1/T_2 & 0 \\ 0 & 0 & -1/T_1 \end{pmatrix} \vec{M} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1/T_1 \end{pmatrix} M_0, \quad (2.12)$$

dabei ist T_1 die Spin-Gitter-Relaxationszeit und T_2 die Spin-Spin-Relaxationszeit.

Die Gleichungen können in eine longitudinale, parallel zur z -Achse gerichtete Komponente $\vec{M}_z = \vec{M}_z(T_1)$ und eine transversale, senkrecht dazu stehende Komponente $\vec{M}_T = \vec{M}_T(T_2)$ umgeschrieben werden:

$$\begin{aligned}\frac{d\vec{M}_T}{dt} &= \gamma \vec{M}_T \times \vec{B}_1 - \frac{1}{T_2} \vec{M}_T \\ \frac{d\vec{M}_z}{dt} &= \frac{1}{T_1} (\vec{M}_0 - \vec{M}_z).\end{aligned}\tag{2.13}$$

Die Lösungen der Bloch-Gleichungen für die Anfangsbedingungen $\vec{M}(t = 0) = (M_x(0), M_y(0), M_z(0))$ sind eine Superposition von Präzession und exponentiellem Zerfall für die transversale Komponente $\vec{M}_T(t) = (M_x(t), M_y(t))$ und einem exponentiellen Anstieg von $M_z(t)$, siehe Abbildung 2.2.

$$\begin{aligned}M_x(t) &= e^{-\frac{t}{T_2}} (M_x(0) \cdot \cos \omega_0 t + M_y(0) \cdot \sin \omega_0 t) \\ M_y(t) &= e^{-\frac{t}{T_2}} (M_y(0) \cdot \cos \omega_0 t - M_x(0) \cdot \sin \omega_0 t) \\ M_z(t) &= M_z(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right).\end{aligned}\tag{2.14}$$

Das messbare MRT-Signal ist die präzidierende transversale Komponente, die in komplexer Form geschrieben werden kann:

$$M_+(t) = \left| \vec{M}_T(0) \right| \cdot e^{-\frac{t}{T_2} - i(\omega_0 t + \Phi_0)}, \quad \tan \Phi_0 = \frac{M_x(0)}{M_y(0)}\tag{2.15}$$

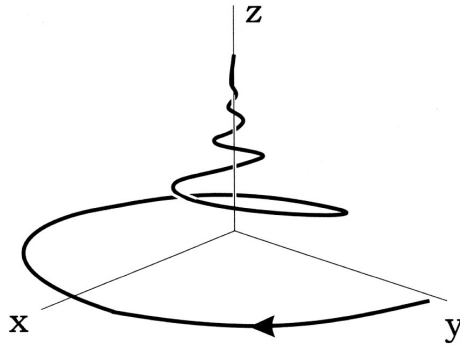


Abbildung 2.2.: Die Trajektorie des Magnetisierungsvektors $\vec{M}(t)$ nach einem 90° -Anregungspuls kann durch eine Superposition aus Präzession $\vec{M}_T(t)$ und Relaxation $M_z(t)$ beschrieben werden (Haacke u. a., 1999).

Die Relaxationszeit T_1 beschreibt den Energieübertrag der Spins an das Gitter und den Aufbau der longitudinalen Magnetisierung aus dem angeregten Zustand in

den Grundzustand. Die Relaxationszeit T_2 berücksichtigt zusätzlich den Energieaustausch innerhalb des Spinsystems, auch Dephasierung genannt, bei dem die Kohärenz und dadurch die transversale Magnetisierung abnimmt, siehe Abbildung 2.3.

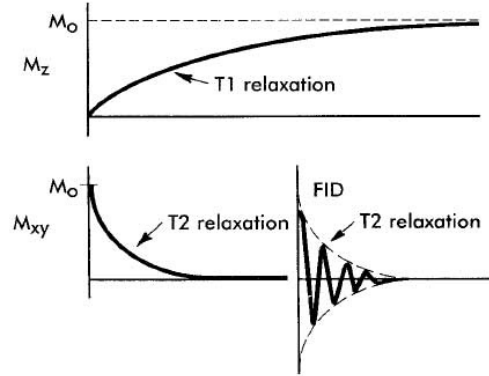


Abbildung 2.3.: Die longitudinale T_1 -Relaxation (oben) beschreibt die Rückkehr zur maximalen longitudinalen Magnetisierung. Die transversale T_2 -Relaxation (unten) beschreibt die Abnahme der Magnetisierung mit der Zeit. Zudem ist der Abfall des freien Induktionszerfalls (FID) eingezeichnet (Buchong, 2003).

Da durch die Spin-Gitter-Relaxation ebenfalls transversale Magnetisierung verloren geht, ist T_2 in den meisten Fällen kleiner als T_1 . Vereinfacht heißt dies, spätestens wenn alle Spins relaxiert sind, kann keine transversale Magnetisierung mehr existieren. Dagegen kann die transversale Magnetisierung durch Dephasierung bereits zerfallen sein ($\vec{M}_T \approx 0$), obwohl die Spins noch nicht zur longitudinalen Magnetisierung relaxiert sind ($M_z \ll M_0$). Dieser Effekt lässt sich zur Rephasierung und damit zur Erzeugung von detektierbaren Echos ausnutzen.

2.4. Erzeugung und Detektion von Echos

Der freie Induktionszerfall beschreibt den Energieverlust der transversalen Magnetisierung durch Relaxationsprozesse nach Anregung mit einem Hochfrequenzpuls, siehe Abbildung 2.4. Im Falle eines völlig homogenen Magnetfeldes fällt die Signalintensität mit der Zeitkonstanten T_2 ab. Durch Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes präzedieren benachbarte Spins mit unterschiedlichen Frequenzen. Dadurch kommt es zu einem weiteren Verlust der Kohärenz und es wird ein stärkerer Abfall des Signals beobachtet, der durch die Zeitkonstante T_2^* beschrieben wird,

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{(T_2)_{inhom}}, \quad (2.16)$$

wobei T_2^* stets kürzer als T_2 ist.

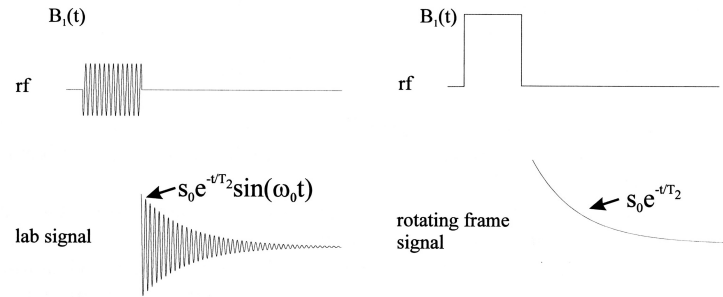


Abbildung 2.4.: Der Energieverlust des Signals durch Relaxationsprozesse nach einem HF-Anregungspuls im Laborsystem (links) und im rotierenden Koordinatensystem (rechts). Im Idealfall des völlig homogenen Magnetfeldes ist die Einhüllende des freien Induktionszerfalls durch die T_2 -Relaxation des Materials bestimmt (Haacke u. a., 1999).

Das Spinecho wurde erstmals von Erwin Hahn 1950 (Hahn, 1950) unter Verwendung von zwei 90° -Anregungspulsen beschrieben. Heutzutage wird meist ein Anregungspuls $\leq 90^\circ$ und nach der Zeit τ ein 180° -Refokussierungspuls benutzt, der ein Echo zum Zeitpunkt $TE = 2\tau$ erzeugt, dessen Echoamplitude mit T_2 zerfällt. Jeder weitere Puls führt zu einem weiteren Echo, wobei die Amplitude der folgenden Echos durch die Zeitkonstante T_2 definiert bzw. begrenzt ist, siehe Abbildung 2.5. Wichtig ist, dass jede Kombination von zwei (oder mehreren) beliebigen Pulsen zu einem Echo führt. Geschieht dies unbeabsichtigt, wird von einem stimulierten Echo gesprochen (Frahm, Merboldt u. a., 1985).

Bei der GE-Sequenz wird das Echo allein durch die Dephasierung des freien Induktionszerfalls durch einen Gradienten und anschließende Rephasierung des Gradienten erzeugt. Dieser Prozess erfordert schnelle Gradienten. Dadurch lassen sich aber auch deutlich kürzere Echozeiten als bei SE-Sequenzen realisieren. Die Echoamplitude zerfällt deshalb mit T_2^* und ist dadurch sensitiv auf Feldinhomogenitäten und Suszeptibilitäten. Die GE-Sequenz wird in Abschnitt 3 näher beschrieben.

Zur Detektion der Echos wird in der Zeitspanne, in der die Spins rephasieren, anschließend ein Echo bilden und wieder dephasieren, die abgestrahlte Welle von einer Empfangsspule aufgenommen. Diese besitzt die gleiche Frequenz ω wie die Sendespule und die Resonanzfrequenz der Spins. Die auf der Spule induzierte Wechselspannung wird digitalisiert und daraus im Computer durch die inverse Fourier-Transformation aus der Frequenzinformation ein Spektrum berechnet. Wichtig ist hierbei die Synchronisierung von Sende- und Empfangselektronik.

Durch die Anregung der Spins und die Detektion von Echos kann auf die Wasserdichte sowie die Relaxationszeiten des Mediums und somit auf die Einbettung der Wasserstoffprotonen in Moleküle und auf die Beschaffenheit des Materials geschlossen werden. Da noch keine Richtungsinformationen vorliegen, spricht man in diesem Fall von Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS).

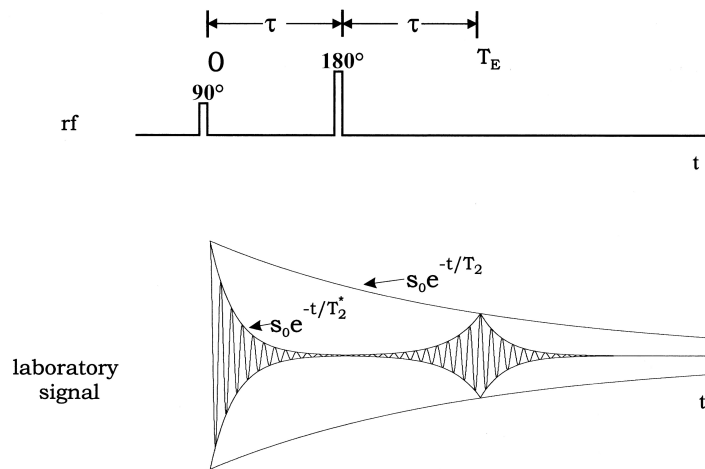


Abbildung 2.5.: Entstehung eines Spin-Echos nach der Zeit $TE = 2 \cdot \tau$ durch die Einstrahlung eines 180° -Refokussierungspulses zum Zeitpunkt τ . Das Signal zerfällt aufgrund des FID zuerst mit T_2^* und kann anschließend zu einem Echo refokussiert werden. Dabei wird die Amplitude des Echos durch T_2 definiert, (Haacke u. a., 1999).

3. Magnetresonanztomographie

In diesem Kapitel sollen die Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, vorgestellt werden. Dabei wird die im vorherigen Kapitel beschriebene nukleare Magnetresonanz um Gradienten zur Richtungsinformation und komplexes Sequenzdesign zur Kontrastgenerierung ergänzt, so dass Schnittbilder vom Untersuchungsobjekt erstellt werden können.

3.1. Gradienten, Ortskodierung und Schichtselektion

Aus der Energieverteilung eines NMR-Echos kann ein Aufnahmebild erzeugt werden, indem ein zusätzliches Gradientenfeld verwendet wird, das den Spins eine Ortskodierung aufprägt. Dieses magnetische Gradientenfeld $\vec{G}(r) = (G_x, G_y, G_z)$ für die Ortskodierung des MRT-Signals wird durch zusätzliche Gradientenspulen innerhalb der Magnetbohrung erzeugt. Dazu wird ein Labor-Koordinatensystem xyz eingeführt, mit Ursprung im Isozentrum des Magneten und der z -Achse entlang der Magnetbohrung. Damit ergibt sich das lokale Magnetfeld $\vec{B}(r, t)$ durch Überlagerung des Hauptmagnetfeldes \vec{B}_0 mit dem Gradientenfeld \vec{G} :

$$\vec{B}(r, t) = \vec{B}_0 + G_x(t)\vec{x} + G_y(t)\vec{y} + G_z(t)\vec{z} \quad (3.1)$$

Für die drei Raumrichtungen muss zwischen drei verschiedenen Kodierungen unterschieden werden: Schichtselektion, Phasenkodierung und Frequenzkodierung. Im einfachsten Fall wird der Schichtselektions-Gradient während der Hochfrequenzanregung geschaltet und regt aus dem 3D-Volumen eine 2D-Schicht an. Der Phasenkodier-Gradient wird zwischen den einzelnen Datennahmen geschaltet, was im nächsten Abschnitt ausführlicher beschrieben wird. Der Frequenzkodier-Gradient wird während der Datennahme geschaltet, dadurch wird für jede Kodierung eine Zeile im k -Raum aufgenommen. Durch die inverse Fourier-Transformation werden aus den kodierten Daten Bilddaten, also Aufnahmen im Ortsraum, berechnet. Neben 2D-Schichtaufnahmen können auch 3D-Volumenaufnahmen gemacht werden.

Aufnahmen werden in beliebiger Lage, Orientierung und Ausdehnung aufgenommen und dann im anatomischen Koordinatensystem (sagittal, koronal und axial) dargestellt. Die Kodierungen sowie die Bildrekonstruktion (Abschnitt 3.2) sollen im Folgenden behandelt werden.

Die Schichtselektion ist der erste Schritt, um eine einzelne Schicht anzuregen und eine 2D-Aufnahme der angeregten Schicht im Patienten zu erhalten. Eine schichtselektive Anregung der Spins wird erreicht, indem der Gradient G_z geschaltet und gleichzeitig ein Puls B_1 eingestrahlt wird, siehe Abbildung 3.1. Die Dauer der Ein-

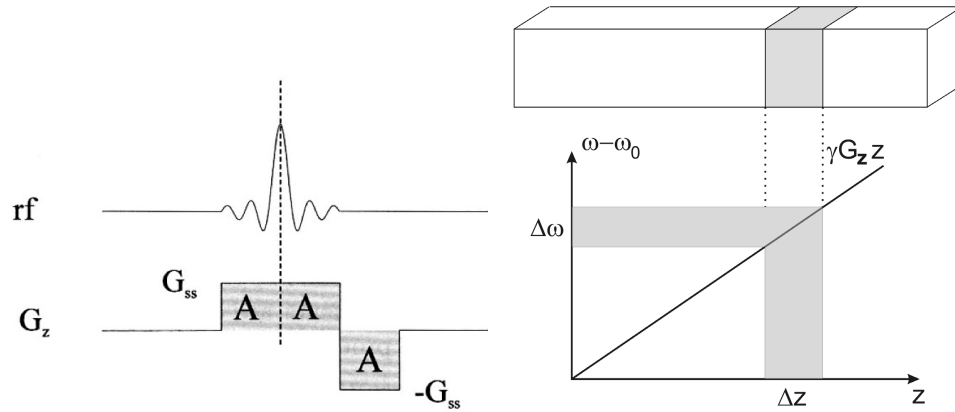


Abbildung 3.1.: Das zeitgleiche Schalten des Schichtgradienten G_z und Einstrahlen eines Anregungspulses erzeugen eine Anregung in einer beliebigen Schicht, deren Dicke Δz von der Pulsbreite $\Delta\omega$ des Anregungspulses abhängt (Paul, 2007), (Haacke u. a., 1999).

strahlung beträgt nur ca. 1 ms, so dass Relaxationseffekte zunächst vernachlässigt werden können. Der Schichtselektionsgradient G_z wird orthogonal zur Schichtebene geschaltet, damit die Larmorfrequenz $\omega = \gamma \cdot B$ der Spins abhängig von der z -Position wird:

$$\omega_z = \omega_0 + \gamma G_z z, \text{ mit } G_i = \partial B / \partial i, \text{ für } i = x, y, z. \quad (3.2)$$

Die Schichtdicke Δz wird dabei durch die Bandbreite $\Delta\omega$ des Pulses bestimmt.

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma \cdot G_z}, \quad (3.3)$$

Die Schicht lässt sich im Raum durch Anpassung der Frequenz verschieben und kann jede beliebige Position im Raum durch Superposition der Gradientenfelder einnehmen. Als Anregungspuls wird beispielsweise ein *sinc*-Puls ($\text{sinc}(x) = \sin(x)/x$) gewählt, der idealerweise ein Rechteckprofil erzeugt. Das Anregungsspektrum $B_1(f)$ und damit das Schichtprofil, kann durch die Fourier-Transformation des Hochfrequenz-Anregungsprofils $B_1(t)$ berechnet werden (Haacke u. a., 1999). Da der *sinc*-Puls zeitlich begrenzt werden muss, entstehen Ring-Artefakte (Gibbs'sches Phänomen), die durch Filterfunktionen minimiert werden können, die zwar die Amplitude glätten, die Schicht aber verschmieren, siehe Abbildung 3.2. Die Amplitude der Schichtselektion ist dabei das Verhältnis von realem Kippwinkel α zum nominalen Kippwinkel α_0 .

Die Qualität der erzeugten Schichtdicke hängt auch von der Homogenität des Hauptmagnetfeldes ab. Da im Normalfall die Homogenität nicht ausreichend für heutige Anforderungen ist, wird zwischen Magnetspule und Gradientenspule eine Shimschule eingefügt. Diese korrigieren durch eine Vielzahl von verschiedenen kleinen Spulen das Magnetfeld in erster, zweiter oder dritter Ordnung in jede Raumrichtung.

Durch Einstellungen an der Shimspule kann auch der freie Induktionszerfall verkürzt werden. Die auftretenden Shimströme sind in der Regel so groß, dass die Shimspule wassergekühlt werden muss und einen erheblichen Platz innerhalb der Bohrung in Anspruch nimmt.

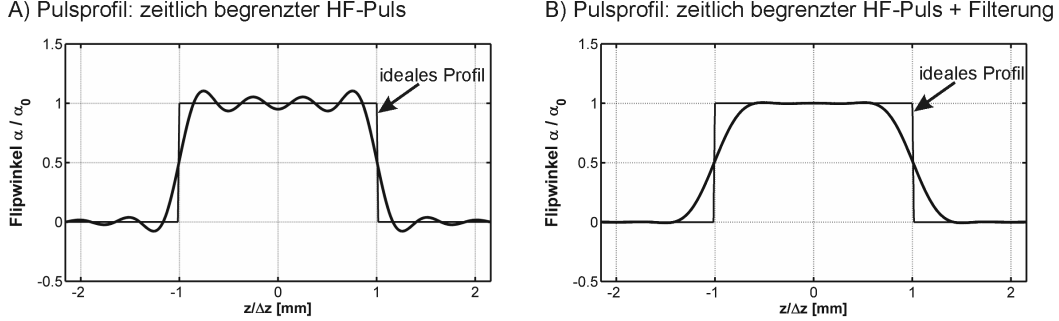


Abbildung 3.2.: Ein zeitlich begrenzter HF-Puls erzeugt ein nicht-ideales Schichtprofil. Eine zusätzliche Filterung schwächt die Überschwinger auf Kosten einer Kantenschärfe (Paul, 2007).

3.2. *k*-Raum, Fourier-Transformation und Rekonstruktion

Durch Schalten der beiden räumlich konstanten Gradienten $G_x(t)$ und $G_y(t)$ wird die Larmorfrequenz innerhalb der selektierten Schicht ortsabhängig:

$$\omega_L(r, t) = \gamma [B_0 + G_x(t)x + G_y(t)y]. \quad (3.4)$$

Die Magnetisierung zum Zeitpunkt t erhält dabei eine ortsabhängige Phase, die durch Integration über ω ausgedrückt werden kann:

$$\phi(r, t) = \int_0^t \omega_L(r, t') dt' = \gamma \int_0^t [G_x(t')x + G_y(t')y] dt'. \quad (3.5)$$

Dieser Term kann in die Form $\phi(r, t) = 2\pi k(t)r$ gebracht werden, wobei dann

$$k_i(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t [G_x(t')dt' + G_y(t')] \text{ ist.} \quad (3.6)$$

Durch Integration aller ortsabhängigen Signalbeiträge $I(r)$ kann die Nettomagnetisierung berechnet werden:

$$S(k(t)) = \int_x \int_y I(r) e^{2\pi k(t)r} dr^2. \quad (3.7)$$

Das gemessene MRT-Signal $S = S(k(t))$ ist damit die Fourier-Transformierte der Signalbeiträge $I(r)$, siehe Abbildung 3.3. Die Signalbeiträge $I(r)$ können durch die

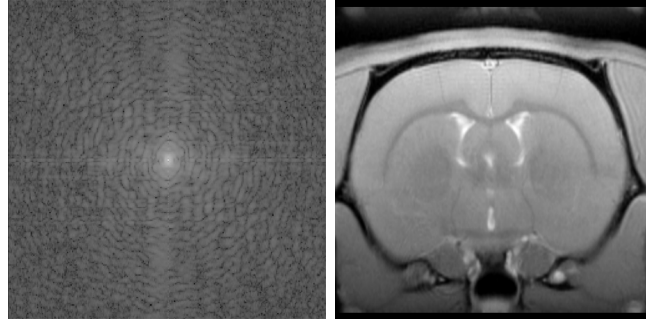


Abbildung 3.3.: Aus der gemessenen Signalverteilung im k -Raum (links) wird durch die inverse Fourier-Transformation die berechnete MRT-Aufnahme im Bildraum (rechts) erzeugt. Im Zentrum des k -Raums befindet sich das Maximum der Signalverteilung um die Resonanzfrequenz.

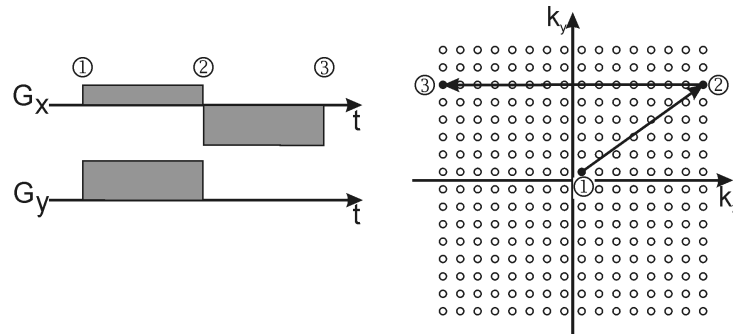


Abbildung 3.4.: Das Schalten der Gradienten G_x und G_y führt zu einer spezifischen Auslese der Signalbeiträge im k -Raum. Dadurch wird eine bestimmte Anzahl Datenpunkte der Reihe nach angesteuert und ausgelesen (Paul, 2007).

inverse Fourier-Transformation aus dem k -Raum, auch Fourierraum, Frequenzraum oder Ortsfrequenzraum genannt, in den Bildraum, auch Realraum, Ortsraum oder x -Raum genannt, überführt werden:

$$I(r) = [FT(S)](r). \quad (3.8)$$

Dabei ist das Signal $I(r)$ abhängig von der Spindichte, den gewebespezifischen Relaxationsparametern T_1, T_2 und T_2^* sowie von den Messparametern für Echozeit (TE), Repetitionszeit (TR) und Kippwinkel α . Bei den meisten Sequenzen wird der k -Raum Zeile für Zeile ausgelesen, wobei der k -Raum symmetrisch ist und sich so die Möglichkeit der Zeitoptimierung durch Symmetrie der komplexen Daten ergibt. Eine vereinfachte Darstellung einer k -Raum-Auslese findet sich in Abbildung 3.4. Dabei werden die beiden Gradienten G_x und G_y geschaltet Φ , bis ein bestimmter Wert in k -Raum erreicht ist Φ , bzw. bis die Spins dieser Phasen- und Frequenzkodierung

maximal zum Signal beitragen. Danach wird die Auslese aktiviert und durch Schalten von G_x werden Punkte im k -Raum aufgenommen, bzw. die Frequenz variiert und so Spins mit verschiedenen Frequenzprägungen detektiert \mathfrak{Q} . Anschließend wird G_y geschaltet, woraufhin im k -Raum eine benachbarte Zeile angesprochen wird bzw. Spins mit einer anderen Phasenprägung detektiert werden. Die Auflösung Δx der MRT-Aufnahme ergibt sich aus k_{max} , dem maximal aufgenommenen k -Wert:

$$\Delta x = \frac{1}{k_{max}} = \frac{1}{N\Delta k} = \frac{1}{\gamma G_x N \Delta T} = \frac{1}{\gamma G_x T_{ADC}}. \quad (3.9)$$

Dabei ist Δk die Abtastrate im k -Raum, N die Anzahl der Aufnahmepunkte entlang einer Linie, ΔT die Aufnahmezeit pro Punkt und T_{ADC} die gesamte Aufnahmezeit. Die maximale Auslesegeschwindigkeit ist damit neben Auflösung und Geometrie auch durch die Abtastfrequenz des ADCs und die Anstiegsrate des Gradienten limitiert. Dagegen ist die maximale Auflösung durch die maximale Gradientenstärke und Verarbeitung von großen Datenmengen limitiert.

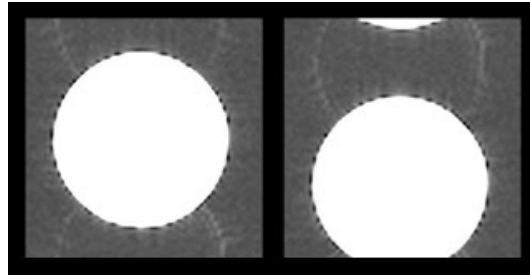


Abbildung 3.5.: Die Nichteinhaltung des Nyquist-Theorems, nämlich genügend Datenpunkte für eine vorgegebene Auflösung aufzunehmen, führt zu Einfaltungen entlang der Phasenkodierichtung (wenn das Objekt über das FOV herausragt). Außerdem sind leichte Ghosting-Artefakte zu sehen, die von nicht exakter Phasenkodierung stammen.

Es lassen sich nicht beliebig viele Datenpunkte aufnehmen, daher ist man auf eine diskrete Abtastung des k -Raums angewiesen, die sich durch eine Kammfunktion mit Abstand Δk ausdrücken lässt. Um keine Einfaltungen, sondern eine eindeutige Zuordnung der Frequenzen und Signale zu erhalten, muss das Messfeld FOV mit

$$FOV = x_{max} = \frac{2}{\Delta k} \quad (3.10)$$

mit einer Abtastrate von Δk aufgenommen werden, da sonst auch Frequenzen höherer Ordnung die gleichen Stützstellen der Kammfunktion besitzen können. Nichtbeachtung dieses Nyquist-Theorems führt im Fall partieller Datennahme (undersampling) zu Einfaltungs-Artefakten und eventuellen Rekonstruktionsproblemen, siehe Abbildung 3.5. Demgegenüber können durch erhöhte Datennahme (oversampling)

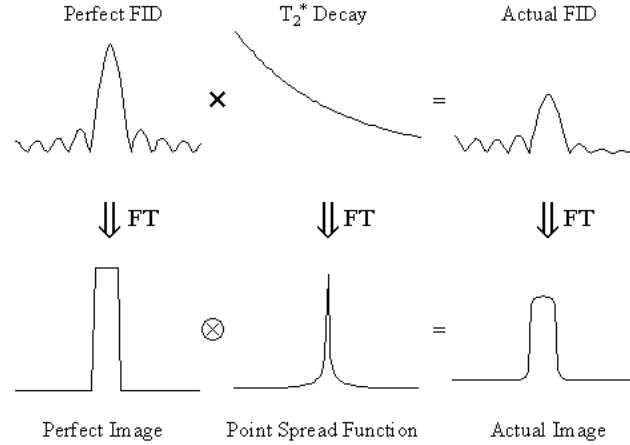


Abbildung 3.6.: Der freie Induktionszerfall wird aufgrund der T_2 - oder T_2^* -Relaxation nicht symmetrisch gemessen. Die äußeren Datenpunkte im k -Raum liefern daher unterschiedliche Werte, die zu einer Kantenverrundung der Aufnahmen im Bildraum führen (Clare, 1997).

Einfaltungen vermieden werden und so ein Ausschnitt gewählt werden, der deutlich kleiner als die Größe des Objektes ist, ohne dass Einfaltungen in der Aufnahme auftreten, vgl. dazu Abbildung 3.3 und Abbildung 3.5. Häufig empfiehlt es sich, eine erhöhte Datennahme in Frequenzkodierrichtung einzustellen, da die zusätzlichen Punkte die Messzeit nicht merklich verlängert, sofern sie in Totzeiten aufgrund längerer Repetitionszeiten gemessen werden können. Für eine erhöhte Datennahme in Phasenkodierrichtung hingegen müssen weitere k -Raum-Zeilen abgetastet werden, was die Messzeit im Allgemeinen deutlich verlängert. In Frequenzkodierrichtung können auch Bandpassfilter eingesetzt werden, um Δk zu vergrößern, ohne das FOV zu beschränken.

Eine weitere wichtige Größe ist die Punktspreizfunktion¹, die angibt, wie ein Punkt im Bildraum dargestellt wird, wenn das Frequenzspektrum nicht exakt oder nur teilweise aufgenommen werden kann. So wird der freie Induktionszerfall aufgrund der T_2 - und T_2^* -Relaxation nicht perfekt aufgenommen, das führt besonders bei langer Auslese zu Verrundungs-Artefakten, siehe Abbildung 3.6. Auch das Abschneiden hoher Frequenzen bewirkt im Bildraum die Faltung der Aufnahme mit der Punktspreizfunktion, wie schon zuvor bei der Schichtanregung. Im einfachsten Fall wird der k -Raum äquidistant von $-k_{max}$ bis $+k_{max}$ aufgenommen, daraus ergibt sich mit der Punktspreizfunktion

$$PSF(x) = \text{sinc}(x \cdot k_{max}) \quad (3.11)$$

die Größe eines Pixels von

$$\Delta x = \frac{FOV}{N} = \frac{2\pi}{N\Delta k} = \frac{\pi}{k_{max}}. \quad (3.12)$$

¹engl.: point spread function

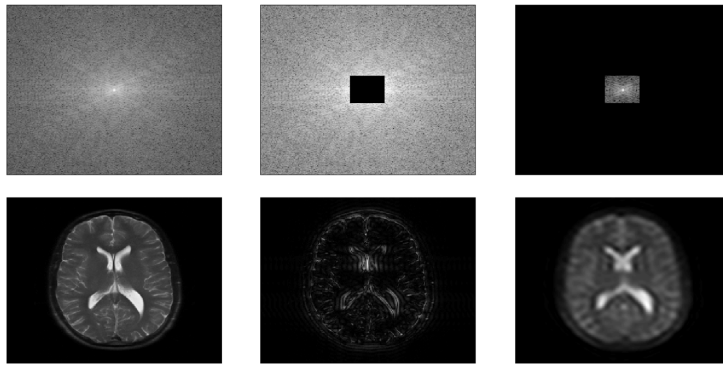


Abbildung 3.7.: Vergleich von Aufnahmen mit und ohne Beschneidung im k -Raum: Im Vergleich zur Aufnahme mit voller Auflösung (links), fehlt in der Aufnahme ohne das k -Raum-Zentrum (mittig) ein Großteil der Signalintensität. Ohne äußere Bereiche (rechts) sind die Kanten stark verrundet, wie eine Aufnahme mit einer deutlich niedrigeren Auflösung zeigt (Paul, 2007).

Die Punktspreizfunktion hat somit jeweils einen Vorzeichenwechsel zwischen benachbarten Pixeln mit Ausnahme des zentralen Pixels, siehe Abbildung 3.6. Dadurch ergibt sich eine Faltung des Objekts mit der sinc-Funktion, was zu Ring-Artefakten führen kann (Gibbs'sches Phänomen), d.h. Kanten zeigen Streifenmuster. Die Matrixgröße N beträgt dabei meist ein Vielfaches von 2, da diese mit der schnellen Fourier Transformation berechnet werden kann, die gegenüber der normalen Fourier Transformation viel Zeit bei der Berechnung der Aufnahmen spart.

Da der k -Raum symmetrisch ist, ist es möglich, die partielle Datennahme so weit zu verringern, dass nur noch etwas mehr als eine Hälfte des k -Raumes gemessen wird. Die Fourier-Transformation kann dann durchgeführt werden, wenn die Daten auf die andere Hälfte transponiert werden. Die so entstandenen Aufnahmen zeigen allerdings leichte Artefakte auf, weil kleine Fehler in der Messung sich so stärker auswirken. Des Weiteren ist es möglich, zu dem gesamten k -Raum weitere Nullpunkte außerhalb von k_{max} hinzuzufügen, die nicht gemessen wurden. Dadurch entstehen Aufnahmen mit scheinbar höherer Auflösung, die allerdings nicht real gemessen wurde. Die Aufnahme wurde somit künstlich geglättet. Dabei ist zu beachten, dass Informationen aus dem k -Raum-Zentrum die meiste Intensität zur Aufnahme beitragen, Kanten und Übergänge aber durch die vielen Informationen außerhalb des Zentrums entstehen, siehe Abbildung 3.7. Diese Art der Interpolation lässt Formen und Übergänge runder erscheinen und hat sich als teilweise hilfreich herausgestellt, um anatomische Strukturen besser erkennen zu können. Scharfe Kanten in der Aufnahme, die im Körper selten vorliegen, werden dadurch verschmiert. Artefakte können aber auch durch Bewegung des Objektes, durch Blutfluss oder Suszeptibilität entstehen. Weitere Artefakte neben Einfaltungen sind Verzerrung, Auslöschung oder Superposition von Pixeln.

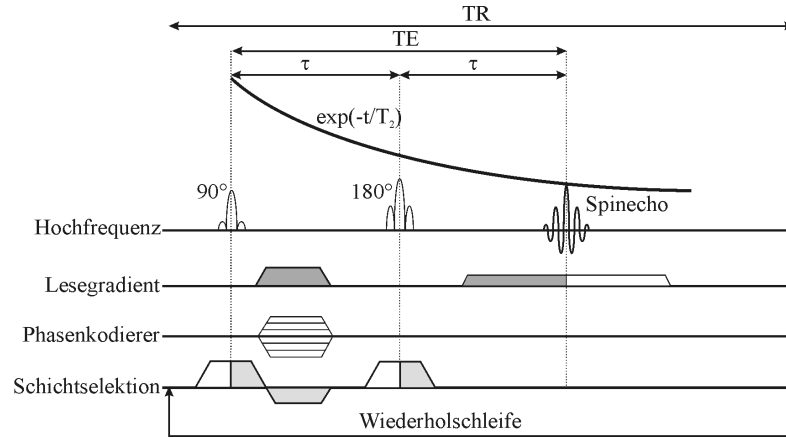


Abbildung 3.8.: SE-Sequenz mit Anregungspuls, Refokussierungspuls, Spinecho nach der Echozeit TE und Wiederholung mit veränderter Phasenkodierung nach der Repetitionszeit TR. Die Signalstärke ist von der Relaxationszeit T_2 abhängig (Paul, 2007).

Zum Signal tritt zusätzlich Rauschen auf, das durch unkorrelierte Zufallsprozesse entsteht, z. B. thermisches Rauschen durch Brownsche Molekülbewegung von Wasser oder elektronisches Rauschen in Spule und Verstärker. Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) wird durch eine Zielregion (ROI)-Analyse bestimmt:

$$SNR = \langle S \rangle / N_{stddev}, \quad (3.13)$$

wobei $\langle S \rangle$ der Mittelwert des Signal-ROI ist und N_{stddev} die Standardabweichung eines ROI, das nur Rauschen enthält. Nach der nicht-linearen Operation der Fourier-Transformation ist das Rauschen allerdings nicht mehr normalverteilt. Der Wert des Verhältnisses $SNR \propto V \cdot \sqrt{TA_S}$ steigt mit dem Volumen V und der Wurzel der Aquisitionszeit der Signaldetektion TA_S , daher werden Messungen mit schlechtem SNR wiederholt und der Durchschnitt des SNR über die Wiederholungen berechnet.

3.3. Pulssequenzen und Kontraste

Das zeitliche Zusammenspiel von Hochfrequenzpulsen und Gradienten für die Ortskodierung wird als Pulssequenz oder Sequenz bezeichnet. Prinzipiell wird zwischen SE-Sequenzen und GE-Sequenzen unterschieden. Bei SE-Sequenzen wird nach dem Anregungspuls ein 180° -Refokussierungspuls geschaltet, die Echozeit TE beträgt $TE = 2\tau$, also zweimal die Zeit τ zwischen Anregungspuls und Refokussierungspuls. Ein Schichtselektionsgradient wird bei Anregung und Refokussierung geschaltet, damit nur die angeregte Schicht refokussiert wird und keine anderen Regionen angeregt werden. Das Schema der SE-Sequenz ist in Abbildung 3.8 zu sehen.

Bei GE-Sequenzen wird das Echo durch Umschalten des Lesegradienten erzeugt, das Schema der GE-Sequenz ist in Abbildung 3.9 zu sehen. In beiden Fällen wer-

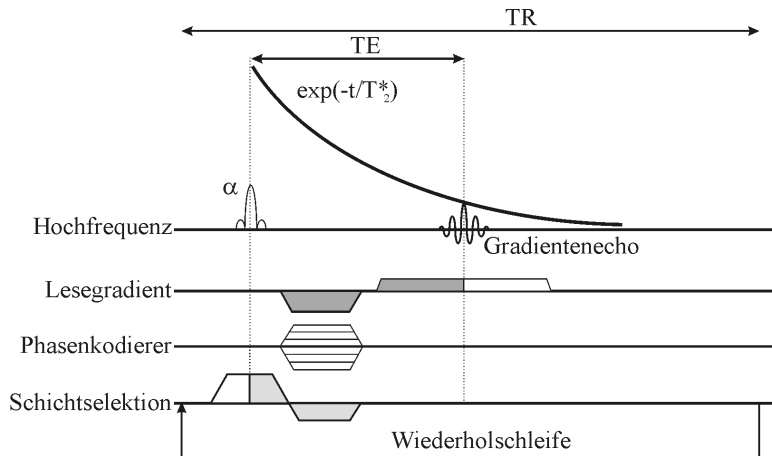


Abbildung 3.9.: GE-Sequenz mit Anregungspuls, alternierenden Lesegradienten, Echo nach der Echozeit TE und Wiederholung mit veränderter Phasenkodierung nach der Repetitionszeit TR . Die Signalstärke wird durch die Relaxationszeit T_2^* vorgegeben (Paul, 2007).

den nach dem Anregungspuls Frequenzkodiergradient (Lesegradient) und Phasenkodiergradient geschaltet, um den Spins eine Ortskodierung aufzuprägen, bzw. um im k -Raum an die entsprechende Stelle zu gelangen, von der anschließend die k -Raum-Zeile ausgelesen werden soll. Anschließend wird dieser Vorgang mit unterschiedlicher Phasenkodierung wiederholt, bis alle k -Raum-Zeilen ausgelesen sind. Dabei heben sich die Schaltvorgänge der einzelnen Gradienten innerhalb einer Auslese jeweils auf (gleiche Flächen, Vorzeichenwechsel durch 180° -Puls), damit die Spins zum Zeitpunkt TE zu einem idealen Echo beitragen. Das Signal bei SE-Sequenzen fällt mit der Relaxationszeit T_2 und bei GE-Sequenzen mit der Relaxationszeit T_2^* ab, wobei $T_2^* < T_2$ ist. Der stärkere Signalabfall bei GE-Sequenzen durch die höhere Sensitivität auf Suszeptibilitätsartefakte bewirkt in GE-Aufnahmen eine stärkere T_2^* -Gewichtung, besonders bei Blutgefäßen und Gewebeübergängen, siehe Abbildung 3.10. Der gewünschte Kontrast innerhalb der Sequenz wird über die Parameter TE , TR und den Kippwinkel α eingestellt. Ein stärkerer Kontrast, der Unterschiede im Gewebe hervorhebt, wird über lange TE - bzw. kurze TR -Relaxationszeiten eingestellt. Dagegen wird ein stärkeres Signal über kurze TE - und lange TR -Relaxationszeiten erreicht, auch Protonendichte-Gewichtung genannt. Zentrale Einheit der Sequenz ist die Abfolge von Anregung, Echogenerierung und Aufnahme des Echos, wobei im einfachsten Fall die Echozeit jeweils in der Mitte der Anregung startet und in der Mitte der Echodetektion endet. Während der Anregung ist der Schichtselektionsgradient G_z geschaltet, um nur die definierte Schicht auszulesen. Während der Datennahme wird dann der Frequenzkodier-Gradient G_x geschaltet, um innerhalb der angeregten Schicht und bei konstanter Phasenlage das Frequenzspektrum aufzunehmen. Nach der Wiederholzeit TR wird dieser Teil der

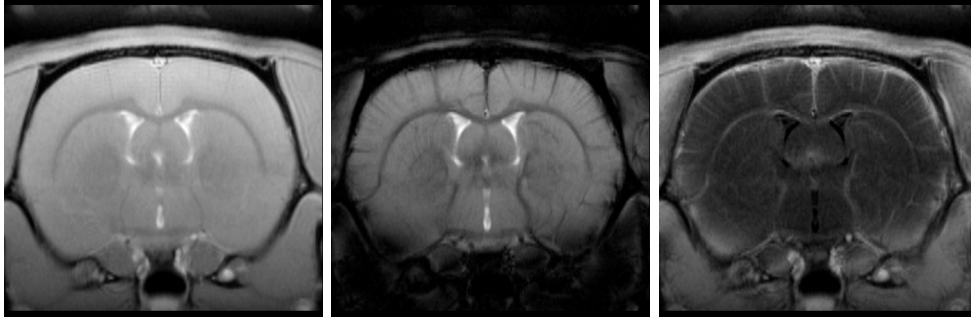


Abbildung 3.10.: T_1 - und T_2^* -Kontrast der GE-Sequenz. In der T_1 -gewichteten Aufnahme (links) sind die Umrisse von Gehirn, Muskeln und Haut klar dargestellt. In der T_2^* -gewichteten Aufnahme (mittig) sind Gewebeübergänge aufgrund von Suszeptibilitätsverzerrungen stark unterdrückt, zudem treten die Blutgefäße deutlich hervor. Verlust an Signalintensität ($T_1 - T_2^*$) durch T_2^* -Effekte (rechts).

Sequenz mit unterschiedlichen Phasenlagen wiederholt, bis der gesamte zweidimensionale, durch Phasen- und Frequenzkodierung aufgespannte, k -Raum zeilenweise abgetastet wurde. Daraus ergibt sich die Gesamtzeit der Sequenz T_A durch N_{PE} Wiederholungen von Phasenkodierschritten $TA = N_{PE} \cdot TR$ für eine Schicht.

Die originale SE-Sequenz wurde im Laufe der Jahrzehnte mehrfach modifiziert, so werden z. B. experimentelle Einflüsse wie Diffusion in der CPMG-SE-Sequenz² berücksichtigt. Einen deutlichen Zeitgewinn liefern sogenannte schnelle Sequenzen, die mehrere Phasenkodierschritte (k -Raum-Linien) in einer Repetitionszeit aufnehmen, wie z. B. RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) oder TSE (Turbo Spin Echo), indem nach einer Anregung mehrere 180°-Pulse und somit mehrere Echos erfolgen.

Bei der GE-Sequenz wird das Echo durch Dephasierung und Rephasierung der Auslesegradienten erzeugt, dadurch sind kürzere TE möglich. Der Nachteil bei GE-Sequenzen ist die Anfälligkeit auf Feldinhomogenitäten, die zu Dephasierungen führen, die nicht wieder rephasiert werden können. Die FLASH-Sequenz (Fast Low Angle SHot) ist eine schnelle GE-Sequenz, die auf kleinen Anregungswinkeln beruht, mit denen sich viele Pulse in kurzer Zeit mit ausreichendem SNR realisieren lassen $TR \ll T_1, T_2$.

In den letzten Jahren sind viele schnelle Sequenzen entwickelt und in die Klinik gebracht worden, die meist spezielle Kontraste darstellen. Die SSFP-Sequenzen (Steady-State Free Precession) wie die TrueFISP-Sequenz (True Fast Imaging with Steady-state Precession) bieten eine Maximierung der SNR-Effizienz, Refokussierung aller Gradienten und zeigen einen T_2^*/T_1 -Mischkontrast. Die ultra-schnelle UTE-Sequenz (Ultra Short Echotime) erlaubt kürzeste Echozeiten von $TE < 100 \mu s$, ist aber noch nicht robust genug, um in der klinischen Routine eingesetzt zu werden.

²benannt nach H.Y. Carr, E.M. Purcell, S. Meiboom und D. Gill

Durch die verschiedenen Sequenzen sind unterschiedliche Kontraste für dieselben anatomischen Strukturen möglich. Des Weiteren kann innerhalb der Sequenz durch Verändern der Parameter der Kontrast verändert werden. Die verschiedenen intrinsischen und extrinsischen Kontraste sind ein Vorteil der MRT gegenüber allen anderen bildgebenden Verfahren. Die Kontraste werden dabei durch das Zusammenspiel von Sequenz und Gewebe definiert. Der MRT-Kontrast mit der höchsten Signalintensität ist der Protonendichte-Kontrast, hier tragen alle Protonen im Objekt zum Signal bei. Flüssigkeiten wie Wasser und Blut, die einen hohen Anteil an freien Protonen besitzen, werden hell dargestellt. Muskeln und Organe besitzen weniger freie Protonen und sind daher dunkel. Wasserlose Substanzen wie Knochen und Hohlräume sind ebenfalls dunkel bzw. schwarz. Neben dem Protonendichte-Kontrast gibt es Kontraste mit T_1 -, T_2 - und T_2^* -Gewichtung. Ein solcher Kontrast entsteht, wenn unterschiedliches Gewebe unterschiedliche T_1 - oder T_2 -Zeiten besitzt und daher das Signal von bestimmtem Gewebe schnell abnimmt (T_2 -Kontrast) oder das Gewebe das Signal unterschiedlich schnell aufnimmt (T_1 -Kontrast). Es stellt sich dann ein anderer Kontrast für lange oder kurze Werte von TE und TR ein. Durch Verkürzung der Repetitionszeiten entsteht ein stärkerer T_1 Kontrast, durch Verlängerung der Echozeit entstehen stärkere T_2 - oder T_2^* -Kontraste, je nach Sequenztyp. Ein Kontrast, der es ermöglicht, zwei oder mehrere Gewebe gut voneinander zu trennen, ergibt sich daraus, dass mindestens eines dieser Gewebe im Vergleich zu anderen Geweben Signal verliert. Ein PD - und T_1 -gewichteter Kontrast lässt sich mit allen einfachen Sequenzen erstellen, sofern mit ihnen kurze TE und lange TR erreicht werden. Ein T_2 -Kontrast lässt sich nur durch SE-Sequenzen erzeugen, ein T_2^* -Kontrast lässt sich nur durch GE-Sequenzen erzeugen. Bei langen TE und kurzen TR erhält die Aufnahme sowohl einen T_1 - als auch einen T_2 -Kontrast. Es sei noch erwähnt, dass alle Aufnahmen immer einen geringen T_1 - und T_2 - bzw. T_2^* -Kontrast tragen, da selbst kurze Echozeiten von einigen ms schon zu Signalverlust geführt haben und auch relativ lange TR nicht zu einem Signal von 100 % führen. Neben den klassischen Kontrasten gibt es noch weitere Kontraste und Verfahren, wie den Diffusions-, Perfusions- oder BOLD-Kontrast. Diese Kontraste dienen nicht mehr allein der Darstellung der Anatomie von Organen und Gewebe, sondern vielmehr der Funktion der Organe.

3.4. EPI-Sequenz und Artefakte

Die EPI-Sequenz (Echo Planar Imaging) ist eine schnelle Sequenz, die MRT-Aufnahmen nach einer einzigen Anregung und somit innerhalb einer Aquisitionszeit TA von weniger als einer Sekunde aufnehmen kann, siehe Abbildung 3.11. Dabei ist es möglich, dass der gesamte k -Raum innerhalb eines Echos ausgelesen werden kann. Werden N Schichten hintereinander aufgenommen, kann nach der Zeit $TA \cdot N$ von 1 bis 5 Sekunden eine neue aktuelle Aufnahme von der ersten Schicht aufgenommen werden. Nach dieser Zeit ist die Longitudinalmagnetisierung soweit relaxiert, dass eine neue Anregung genug Signal für eine neue Aufnahme liefert. Die EPI-Sequenz

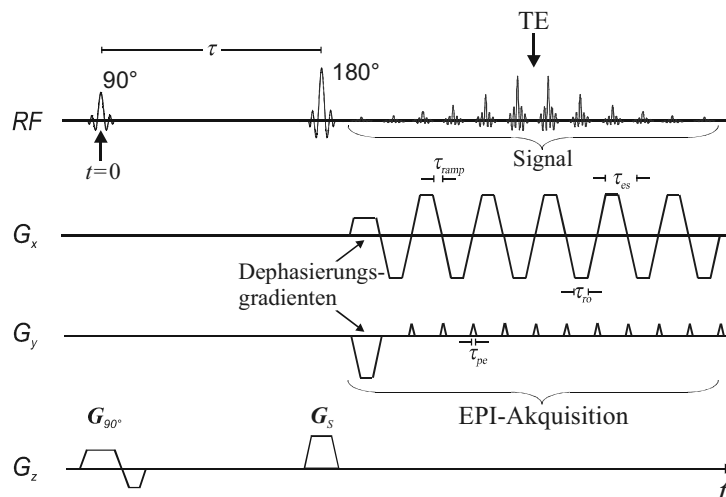


Abbildung 3.11.: SE-EPI-Sequenz mit Anregungspuls und Refokussierungspuls. Während der entstehenden Echos wird der gesamte zweidimensionale k -Raum durch Schalten des Lesegradienten G_x und Frequenzgradienten G_y ausgelesen (Bodammer, 2005).

wurde schon 1980 von Mansfield beschrieben, die damalige Hardware erlaubte aber keine entsprechende Bildgebung. Erst in den folgenden Jahren haben Gradientensysteme genaue und stabile Werte erreicht, so dass die EPI-Sequenz Aufnahmen von ausreichender Qualität erzeugen kann. Das Echo kann wie bei anderen Sequenzen durch das Gradientenecho oder das Spinecho erzeugt werden. Bei niedrigen Feldstärken wird meist GE-EPI eingesetzt, da es eine höhere Signalamplitude als SE-EPI besitzt. Bei höheren Feldstärken und steigenden Signalamplituden wird meist SE-EPI eingesetzt, da es weniger Suszeptibilitätsartefakte zeigt, die bei GE-EPI mit höheren Feldstärken zunehmen. Die Auflösung kann erhöht werden, indem der k -Raum nach mehreren Echos oder mehreren Anregungen teilweise ausgelesen wird (multi-shot EPI). Allerdings führt dies zu längeren Messzeiten und einem Verlust an zeitlicher Auflösung. An Übergängen von Gewebe, wie Muskel zu Luft oder Fett zu Knochen, bilden sich relativ große Signalauslöschungen durch Suszeptibilitätsartefakte.

3.5. Parallele Bildgebung

Die Technik der parallelen Bildgebung (Sodickson und Manning, 1997; Pruessmann u. a., 1999; Griswold u. a., 2002), die mehrere Hochfrequenzspulen für die zeitgleiche Aufnahme der Signal- bzw. Frequenzinformationen kombiniert, ist eine der größten Innovationen innerhalb der MRT der letzten 20 Jahre, denn sie ermöglicht stark verkürzte Messzeiten und deutlich höhere Auflösungen. Ende der achtziger Jahre entstanden die sogenannten Mehrkanalspulen oder Phased-Array-Spulen durch Kom-

binationen von vielen einzelnen elektrisch entkoppelten Spulen, wodurch das höhere SNR kleiner Spulen mit kurzer Reichweite auf große Volumen ausgedehnt wurde. Die Aufnahmen der jeweiligen Spulen werden in diesem Fall einzeln ausgelesen, ausgewertet und zu einer gemeinsamen Aufnahme kombiniert, wodurch ein deutlicher Signalgewinn durch diese Technik zu Verfügung stand. Nach Roemer (Roemer u. a., 1990) werden die Pixel mit komplex konjugierter Empfangssensitivität der Spulen gewichtet. Im einfachsten Fall können die Aufnahmen quadratisch addiert werden.

Erst später entstand die Möglichkeit, die Mehrkanalspulen auch für die Ortskodierung zu nutzen, die zuvor ausschließlich durch die Gradienten möglich war. Dadurch wird die Gradientenkodierung partiell unter den einzelnen Spulen aufgeteilt, so dass die Akquisition beschleunigt wird und kürzere Messzeiten möglich sind. Die parallele Bildgebung unterscheidet sich somit von anderen Beschleunigungsmethoden, die auf Interpolation oder Verallgemeinerung beruhen, während die parallele Bildgebung Signalgewinn und Messzeitverkürzung größtenteils durch einen komplexen und kostspieligen Aufbau und eine rechenaufwendige Methode von vielen entkoppelten Empfangsspulen und -signalen erreicht.

Das grundlegende Prinzip der parallelen Bildgebung ist das Überspringen von k -Raum-Zeilen für einzelne Spulen, um so kürzere Messzeiten zu erreichen. Dieser Informationsverlust wird durch eine geeignete Kombination der Aufnahmen aus den einzelnen Segmenten der Spulen aufgefangen. Eine der ersten Techniken war SENSE (SENSitivity-Encoded), eine im Bildraum basierende Technik, bei der jede Spule durch die fehlenden k -Raum-Zeilen ein kleineres FOV aufnimmt, das zumeist kleiner als das zu untersuchende Objekt ist. Die Einzelaufnahmen der jeweiligen Spulenelemente werden anschließend zu einer gemeinsamen Aufnahme kombiniert. Entscheidend ist hierbei, dass jede Aufnahme der Spule über Einfaltungen verfügt, die anhand der Informationen der verschiedenen Spulen in die Gesamtaufnahme einfließen. Es werden also durch Kombination der Spulen räumliche Verluste kompensiert.

Bei der k -Raum basierten Technik GRAPPA (Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition) bleibt der Parameter k_{max} , der die Auflösung bestimmt, ebenfalls unverändert. Die fehlenden k -Raum-Zeilen werden aus den Informationen der anderen Spulen und zuvor aufgenommenen Referenzparametern ermittelt, siehe Abbildung 3.12. Dadurch verfügt die Aufnahme jeder Spule über das gesamte FOV mit der kompletten Auflösung, allerdings mit deutlich geringerer Signalintensität. Die Signalverteilungen der einzelnen Aufnahmen unterscheiden sich stark, da die kleinen Spulen wenig Sensitivität außerhalb ihres Spulendurchmessers besitzen. Die kombinierte Aufnahme leuchtet das gesamte FOV aus, sofern die Spulen über dem Objekt ausgebreitet sind. Bei GRAPPA wird nach der partiellen Datennahme im k -Raum (undersampling) die gewohnte Fouriertransformation durchgeführt und der Verlust an Signal durch Sensitivitätsinformationen der Referenzzeilen kompensiert. Parallele Bildgebung verringert die Messzeit bei beschleunigten Sequenzen dramatisch, bei denen die Auslesezeit die begrenzende Größe ist und so durch das Weglassen von Linien im k -Raum kürzere Auslesezeiten und kürzere Akquisitionszeiten entstehen. Es existieren bereits kommerzielle Systeme mit Spulen

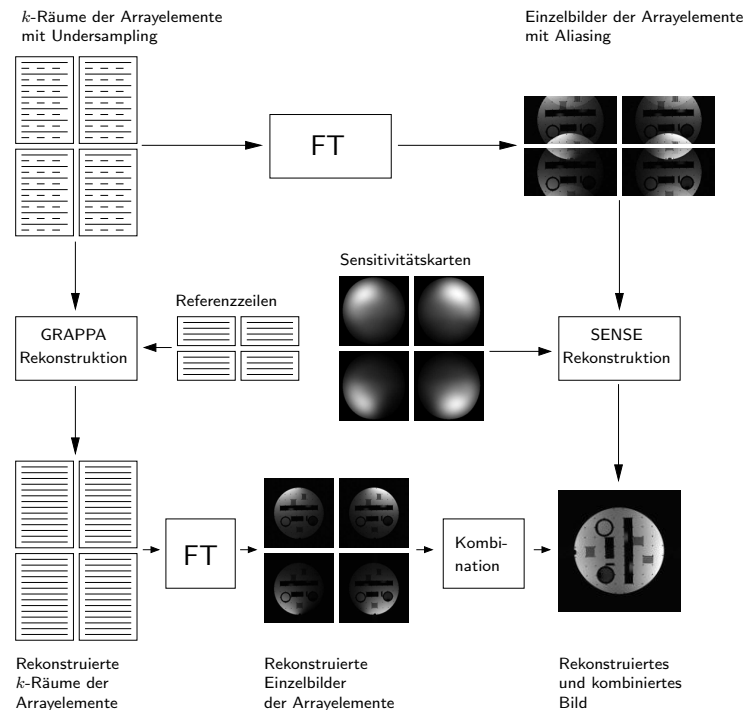


Abbildung 3.12.: Die Daten der Spulenelemente mit Undersampling können auf verschiedene Weise zu einer Gesamtaufnahme kombiniert werden. Bei der GRAPPA-Rekonstruktion werden die Daten durch zuvor aufgenommene Referenzzeilen interpoliert und die Signalintensitäten der Fourier-transformierten Einzelbilder mit unterschiedlicher Sensitivität durch quadratische Summation kombiniert. Bei der SENSE-Rekonstruktion werden die Fourier-transformierten Einzelbilder mit Einfaltungen durch zuvor aufgenommene Sensitivitätskarten korrigiert (Ullmann, 2007).

mit mehr als 100 Spulenelementen, wobei die Messzeit TA um die Wurzel der Anzahl der Spulen \sqrt{N} verkürzt wird.

3.6. Anwendungen und Grenzen der MRT-Technik

MRT wird heute in vielen Kliniken und Forschungseinrichtungen angewandt (2010: >20.000 1.5-Tesla-, >2000 3.0-Tesla- und >20 7-Tesla-Systeme³), dabei steigt die Anzahl der MRT-Systeme derzeit um 2500 bis 4000 Stück pro Jahr. 2013 waren mehr als 30.000 Systeme weltweit installiert (Bitz, 2013; Z. Wang u. a., 2012). Die Größe des zu untersuchenden Objektes erstreckt sich dabei vom Mensch über das

³Quelle: Siemens Healthcare

Tier und Gewebe bis hin zu einzelnen Zellen. Die Größe der MRT-Systeme reicht von 90 cm Durchmessern für Menschen bis hin zu einigen wenigen Zentimetern für Zelluntersuchungen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen den größten Einzelanteil an MRT-Untersuchungen in der Klinik. Neurologische Erkrankungen sind sehr kostspielig und daher ebenfalls von großem Interesse für die Forschung. Komplexe Aufnahmen, beispielsweise vom schlagenden Herzen sind seit einigen Jahren durch schnelle Sequenzen, parallele Hochfrequenzspulen und schnelle Auslese-Elektronik möglich. Außerdem ist mit einem Anstieg von neurologischen Krankheiten aufgrund der älter werdenden Gesellschaft zu rechnen. So fanden u. a. neuentwickelte neurovaskuläre Sequenzen und Anwendungen wie fMRT und DTI (Diffusion Tensor Imaging) in den letzten Jahren Einzug in den klinischen Gebrauch. Ein gegenwärtiges Einsatzgebiet der MRT ist die molekulare Bildgebung, da molekulare Veränderungen anatomischen Veränderungen vorausgehen und dadurch die Krankheiten eher erkannt und therapiert werden können. Dazu sind neue Kontrastmittel, bessere Hardware und höhere Feldstärken wünschenswert, um ausreichend Signal innerhalb eines akzeptablen Untersuchungszeitrahmens zur Verfügung zu stellen. Auflösung, SNR, Kontrast und Messzeit sind die bedeutsamsten MRT-Parameter, die nur durch technische und methodische Entwicklungen weiter verbessert werden können.

Mehr als 99% der MRT-Aufnahmen beruhen auf wasserbeinhaltenden Geweben, z. B. Organe, Muskel, Gehirn, dabei kann auch der Spin und somit die Dichte von Fluor, Kohlenstoff, Natrium und Phosphor gemessen und dargestellt werden. Diese Techniken versprechen mittlerweile ausreichend SNR und werden bereits in vielen Laboren eingesetzt. Allerdings sind sie noch zu speziell, um in der klinischen Routine Bedeutung zu erfahren. Während die technische Entwicklung von MRT-Systemen in Form von größeren Bohrungen, kleineren und flexibleren Spulen, schnelleren Mess- und Rekonstruktionszeiten, einfacherer Bedienung und Parametereinstellung, vollständiger Automatisierung, Multikanal Sende-, Empfangs- und Gradienten-Systemen weiter voranschreitet, steht die Zukunft für MRT weit offen.

Nachteilig sind sowohl die hohen Anschaffungskosten, als auch die teilweise noch langen Untersuchungszeiten und hohen Wartungskosten. Messungen von Patienten mit Metallimplantaten oder implantierten elektrischen Hilfsmitteln, wie Herzschrittmachern, im oder am Körper, sind problematisch bzw. nicht möglich. Die lauten Klopferäusche und die enge Magnetbohrung lösen bei einigen Patienten Beklemmung und klaustrophobische Ängste aus.

4. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nicht-invasive Untersuchung, die funktionelle Gehirnaktivität anhand von Signaländerungen in MRT-Aufnahmen darstellt. Eine der wichtigsten Grundlagen für fMRT-Untersuchungen besteht darin, dass bestimmte neuronale Funktionen und Sinne in spezifischen, regional begrenzten Regionen des Gehirns auftreten. Diese Spezifizierung des Gehirns kann mit fMRT dargestellt und untersucht werden. FMRT-Untersuchungen sind ein wichtiges klinisches Instrument zur Untersuchung von neurologischen Erkrankungen und deren Behandlung, darunter Alzheimer-, Parkinson- und Schlaganfall-Erkrankungen. Hinzu kommen auch psychologische Untersuchungen zu Angst, Autismus, Diabetes und Sucht. Die meist genutzte Methode beruht auf Untersuchungen des BOLD-Effektes, der Änderungen der Sauerstoffkonzentration in den Blutgefäßen und im Gewebe der stimulierten Gehirnregionen als BOLD-Signal in MRT-Aufnahmen sichtbar macht. Diese Änderungen sind das Resultat hämodynamischer und metabolischer Prozesse der neuronalen Aktivität nach Stimulation. Der BOLD-Kontrast ist das Ergebnis einer Analyse des BOLD-Signals in dieser Untersuchung. Er zeigt in erster Näherung, in welchem Bereich am meisten Sauerstoff angefordert wurde und wird meist in Form von farbigen Punkten über die anatomische Aufnahme gelegt.

4.1. Der BOLD-Effekt

In den Blutgefäßen des Körpers transportiert Hämoglobin (Hb) frischen Sauerstoff von der Lunge zur Zelle und Kohlendioxid von der Zelle zur Lunge. Hämoglobin ohne gebundenen Sauerstoff (Desoxy-Hb) ist paramagnetisch, während Hämoglobin mit gebundenen Sauerstoff (Oxy-Hb) diamagnetisch ist (Thulborn u. a., 1982). Aufgrund der unterschiedlichen magnetischen Zustände entstehen Suszeptibilitätsunterschiede, also Unterschiede in der Magnetisierbarkeit. Diese existieren sowohl zwischen paramagnetischen roten Blutkörperchen und diamagnetischem Blutplasma, als auch zwischen größtenteils paramagnetischem venösem Blut und dem umgebenden extravaskulären Gewebe, das diamagnetisch ist. Aufgrund der hohen Feldstärken der MRT führen diese Suszeptibilitätsunterschiede sowohl im Blut als auch im extravaskulären Gewebe zu mikroskopischen, lokalen Magnetfeldverzerrungen. Eine Änderung dieser Magnetfeldverzerrungen aufgrund von Sauerstoffänderungen im Blut wird BOLD-Effekt genannt. Abbildung 4.1 zeigt die Wirkung solcher Verzerrungen farbig dargestellt in und um ein Blutgefäß. Dargestellt ist die Suszeptibilitätverteilung

lung in gelb-rot (positives Feld) und blau-lila (negatives Feld). Das Suszeptibilitätsfeld reicht damit weit über die Gefäßwände (gestrichelte Linie) hinaus (Rauscher u. a., 2005).

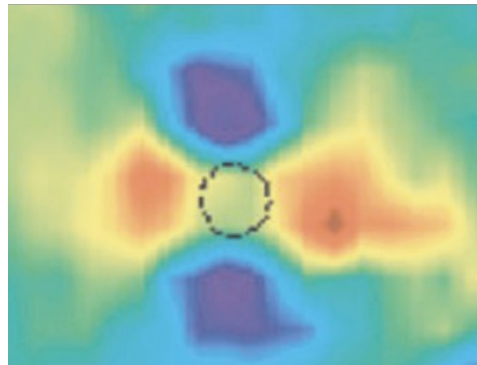


Abbildung 4.1.: Suszeptibilitätsverteilung um ein Blutgefäß. Die Farbpalette in gelb-rot zeigt positive Suszeptibilitätsänderung, die in blau-lila zeigt negative Suszeptibilitätsänderung. Das B -Feld verläuft innerhalb Abbildung von unten nach oben. Die Wirkung der Blutes reicht damit weit über die Gefäßwände hinaus (Rauscher u. a., 2005).

Wasserprotonen, die sich in einem oder in unmittelbarer Nähe um ein Blutgefäß befinden, reagieren auf diese Magnetfeldverzerrungen und werden durch kürzere T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten und Signalverlust detektiert. Ändert sich nun die Menge des Desoxy-Hb bzw. das Verhältnis von Oxy-Hb zu Desoxy-Hb im Blut in einer bestimmten Region, dann ändert sich mit dem Suszeptibilitätsgradienten auch der Relaxationsprozess der Wasserprotonen. Dadurch kann die zeitliche Signaländerung in dieser Region im MRT sichtbar gemacht werden. Abbildung 4.2 zeigt die Änderung der Suszeptibilität durch einen Anstieg von rotem, sauerstoffreichen Oxy-Hb.

Die Begriffe BOLD-Effekt, BOLD-Kontrast und BOLD-Signal werden teilweise und fälschlicherweise synonym verwendet, daher werden die Begriffe hier wie folgt definiert:

- Der BOLD-Effekt beschreibt den Einfluss der Stimulation auf MRT-Aufnahmen u. a. durch Suszeptibilitätsgradienten von Oxy-Hb und Desoxy-Hb im Blut.
- Das BOLD-Signal ist das durch die Stimulation beeinflusste gemessene MRT-Signal, das mit dem BOLD-Effekt erklärt werden kann. Das BOLD-Signal kann als Zeitdiagramm eines einzelnen oder mehrerer Pixel dargestellt werden.
- Der BOLD-Kontrast ist das Ergebnis einer Analyse, der das BOLD-Signal und die Stimationsparameter zugrunde liegen. Der BOLD-Kontrast kann je nach Analysemethode extrem unterschiedliche Werte erhalten. Zur Visualisierung wird er als farbige Überlagerung über die anatomischen Aufnahmen gelegt, so dass eine Karte des BOLD-Kontrastes entsteht.

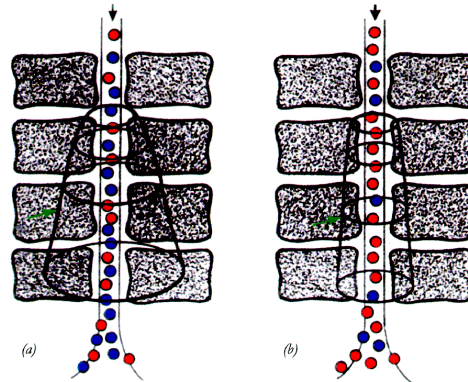


Abbildung 4.2.: Schematische Darstellung des BOLD-Effektes und lokaler Magnetfelder in Venolen und Venen. Im Ruhezustand steigt der Anteil an paramagnetischem, sauerstoffarmen Desoxy-Hb (blau) innerhalb der Venen und es bilden sich lokale Magnetfeldgradienten (links). In Folge der neuronalen Aktivität und des geringen Verbrauchsanstiegs an Sauerstoff steigt mit dem Blutfluss auch der Anteil an diamagnetischem, sauerstoffreichen Oxy-Hb (rot) und lokale Magnetfeldgradienten nehmen deutlich ab (rechts) (Windischberger, 1998).

Es ist wichtig, sich klar zu machen, dass die exakte Form, Größe und Amplitude der tatsächlichen Aktivität durch Stimulation unbekannt und wahrscheinlich nicht eindeutig zu identifizieren sind. Zudem entsteht der BOLD-Kontrast nicht aufgrund des Sauerstoffverbrauches, sondern aufgrund eines zeitlich folgenden Überangebotes an Sauerstoff als sofortige Reaktion der Blutgefäße auf die kurzzeitige Absenkung des Sauerstoffgehaltes im Blut. Diese physiologische Reaktion ist zudem von anderen komplexen Reaktionen im Körper abhängig und kann in Stärke und Zeit stark variieren. Daher ist der BOLD-Effekt ein indirekter Prozess, das heißt, dass Änderungen in der Signalintensität nicht ausschließlich auf erhöhten Sauerstoff und Prozesse im Gehirn zurückzuführen sind.

Außerdem kann das gemessene BOLD-Signal in Richtung der abfließenden Venen verteilt werden und damit einen Teil seiner Ortsinformationen verlieren. Das BOLD-Signal wurde 1990 durch Ogawa bei MRT-Untersuchungen an Ratten experimentell entdeckt, siehe Abbildung 4.3 und als Sauerstoffverbrauch angeregter Gehirnnareale interpretiert (Ogawa, T. M. Lee u. a., 1990). Die Ära der funktionellen MRT, die Desoxy-Hb als endogenes Kontrastmittel nutzt und neuronale Aktivität sichtbar macht, begann 1992 mit drei weiteren Veröffentlichungen von Bandettini (Bandettini u. a., 1992), Kwong (Kwong u. a., 1992) und Ogawa (Ogawa, Tank u. a., 1992). Es sei hier allerdings erwähnt, dass Thulhorn (Thulborn u. a., 1982) bereits 1982 die Änderung von T_2 in Abhängigkeit von Desoxy-Hb beschrieb. In den letzten 15 Jahren wurden Untersuchungen der Aktivität mit BOLD-Kontrast mit großem Erfolg in ersten Kliniken eingesetzt und die Anzahl der klinischen Studien, der bio-

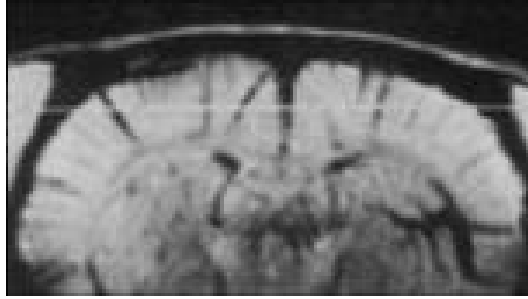


Abbildung 4.3.: Sichtbarkeit der Blutgefäße in einer T_2^* -gewichteten Aufnahme im Gehirn einer Ratte durch Ogawa 1990 und gleichzeitiger Beginn der Untersuchungen zum BOLD-Effekt (Ogawa, T. M. Lee u. a., 1990).

physikalischen und physiologischen Erkenntnisse stieg weiter kontinuierlich an.

4.2. Neurovaskuläre Kopplung des BOLD-Signals

Neuronale Prozesse, die eine Änderungen der Konzentration von Desoxy-Hb im Blut und damit ein BOLD-Signal bewirken, sind eng verbunden mit der Aktivierung von Neuronen, allerdings nicht mit der Antwort der Neuronen und dem Feuern von Synapsen (N. K. Logothetis u. a., 2001). Damit reflektiert fMRT lediglich synaptische Aktivität, kann aber keine Aussage über den Informationsgehalt der Neuronen oder des Musters der Feuerraten treffen. Synaptische Aktivität und das BOLD-Signal sind eng miteinander gekoppelt, da sowohl die Änderung des Metabolismus als auch das Verhalten der Gefäße von der neuronalen Aktivierung abhängt. Eine dieser Kopplungen beinhaltet Glutamat, das für neuronale Aktivität freigesetzt wird und in benachbarten Astrozyten eine Änderung der Ca^{2+} -Ionenkonzentration hervorruft, die daraufhin Blutgefäße verengt und den Blutfluss steigert (Gsell u. a., 2006). Diese enge Verknüpfung des BOLD-Signals mit synaptischer Aktivierung erlaubt es, die funktionelle Antwort des Gehirns durch fMRT zu erforschen. Die Reaktionszeit des BOLD-Signals, oder auch eines jeden anderen Signals, das auf vaskulären Änderungen beruht, beträgt allerdings mehrere Sekunden und ist damit deutlich langsamer als die zugrunde liegenden neurologischen Prozesse.

Das BOLD-Signal folgt lokaler neuronaler Aktivierung durch Stimulation mit einer Verzögerung von wenigen Sekunden, beschrieben durch die hämodynamische Antwortfunktion, siehe Abbildung 4.4. Vor dem eigentlichen positiven BOLD-Signal ist ein leichter Abfall in der Signalintensität (initial dip) zu erkennen. Dieser stammt von einer erhöhten Sauerstoffaufnahme im Gehirn, woraufhin die Sauerstoffkonzentration im Blut kurzzeitig lokal fällt. Die folgende Überversorgung von Sauerstoff, die kurz nach der ersten erhöhten Sauerstoffaufnahme (initial dip) eintritt, verdünnt den Anteil von Desoxy-Hb im Blut, siehe Abbildung 4.5, dadurch steigt die Relaxationszeit und es wird ein höheres MRT-Signal gemessen (plateau). Dies ist das eigentliche BOLD-Signal. Nach Beendigung der Stimulation reduziert sich der Sau-

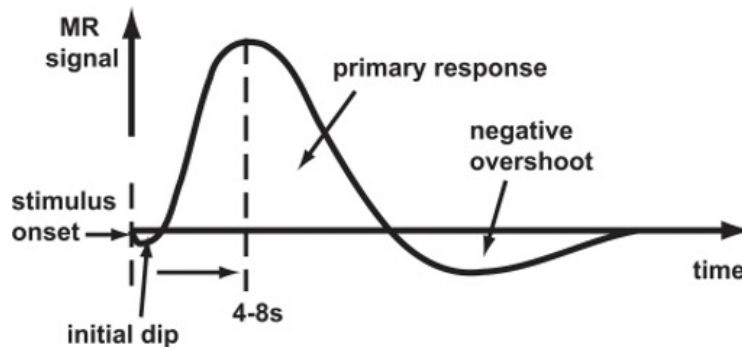


Abbildung 4.4.: Schematische Darstellung der hämodynamischen Antwortfunktion des BOLD-Effektes. Mit Beginn der Stimulation steigt der Sauerstoffverbrauch der zugehörigen Hirnregion, die ein kurzzeitiges Absinken des sauerstoffreichen und diamagnetischen Oxy-Hb zur Folge hat. Die magnetische Suszeptibilität sinkt leicht ab und damit auch das MRT-Signal. Anschließend kommt es zu einer Überregulierung des Blutgefäßes, dem sichtbaren BOLD-Signal. Nach Beendigung der Stimulation, stellt sich der Ursprungszustand schnell wieder ein (Kornak u. a., 2011).

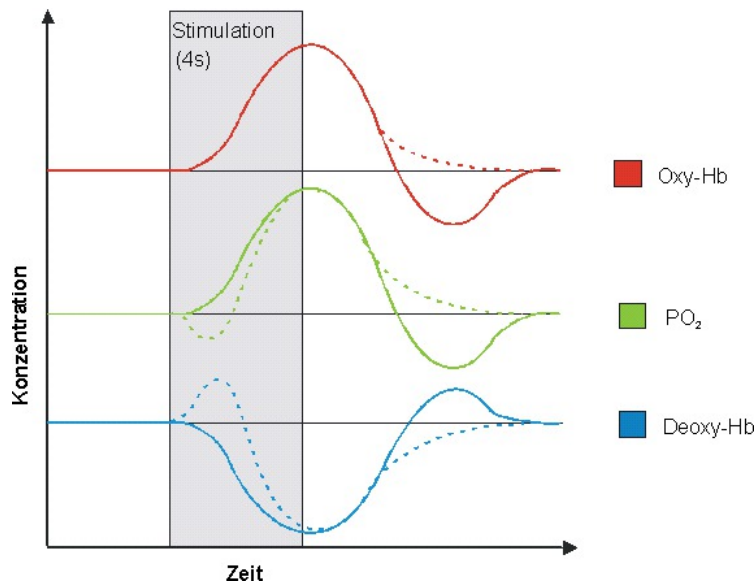


Abbildung 4.5.: Exemplarischer Verlauf von sauerstoffreichem Oxy-Hb (rot, oben), partieller Sauerstoffkonzentration pO₂ (grün, mitte) und sauerstoffarmen Desoxy-Hb (blau, unten) innerhalb der hämodynamischen Antwortfunktion. Die durchgezogenen Linien entsprechen der aktuellen Theorie, die gestrichelten Linien einigen dokumentierten Abweichungen (Leithner, 2003).

erstoffverbrauch im Gehirn und somit auch der Sauerstoffanteil im Blut. Es kommt kurzfristig zu einer post-Stimulus Unterversorgung (negative overshoot). Das BOLD-Signal weist somit eine Verzögerung auf, die bei einer schnellen Datennahme von $\ll 1$ Sekunde quantitativ gemessen werden kann. Diese kann unter anderem mit Hilfe von evozierten Potentialen verglichen werden, die das Signal nahezu unverzögert aufnehmen. Der Vorteil von Untersuchungen mit BOLD-Effekt liegt nicht in der zeitlichen Auflösung, sondern in der Darstellung der gesamten Gehirnregionen und der Detektion der Vernetzung der einzelnen Regionen.

Neben dem positiven BOLD-Kontrast wird häufig auch ein negativer BOLD-Kontrast registriert, der eine geringere Amplitude aufweist. Dieser tritt u. a. in Nachbarregionen bei visueller Stimulation auf und ist korreliert zu lokalen Feldpotentialen (Shmuel, Augath u. a., 2006). Dazu gibt es eine Reihe möglicher Erklärungen. Eine davon beschreibt den Abfall oder die Unterdrückung von lokaler synaptischer Aktivierung relativ zum Ruhezustand durch den Neurotransmitter GABA (Lauritzen, 2005). In diesem Fall fallen zerebraler Blutfluss und die zerebrale Metabolismusrate von Sauerstoff ($CMRO_2$) und ermöglichen so eine Hypooxygenierung und ein Abfallen des BOLD-Signals. So ist es unter anderem möglich, dass sich durch physiologische Änderungen die Durchblutung des Gehirns und somit die Signalintensität ändert, ohne dass dies auf Änderungen in der neuronalen Aktivierung zurück geht. Solche Änderungen treten gelegentlich in großen Regionen auf und sind zudem selten mit neuronaler Aktivierung verbunden. Bei Untersuchungen werden daher äußere Einflüsse und sekundäre Stimulationen, wie Vibrationen und Geräusche, minimiert bzw. vermieden.

4.3. Intravaskuläre und extravaskuläre BOLD-Effekte

Zum BOLD-Effekt tragen sowohl intravaskuläre (IV) Signalbeiträge aus dem Blut als auch extravaskuläre (EV) Signalbeiträge aus dem umliegenden Gewebe, dem Parenchym bei. Bei niedrigen Feldstärken (z. B. 1.5 Tesla) besteht das BOLD-Signal größtenteils aus IV Anteilen, da die T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten von Blut länger als von Parenchym sind. Bei den längeren Echozeiten der niedrigen Feldstärken tragen BOLD-Signale aus dem Blut zu einem stärkeren Kontrast bei und BOLD-Signale aus dem Parenchym zu einem geringeren Kontrast bei. Bei höheren Feldstärken vermindern sich IV Anteile, da das IV Signal aufgrund stark fallender T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten verschwindet. Zusätzlich steigt der Anteil EV Effekte mit höherem Feld aufgrund der größeren Reichweite der Suszeptibilitätsgradienten und so ergeben sich schließlich für hohe Feldstärken die größeren Anteile am BOLD-Kontrast, siehe Abbildung 4.6. EV Signale von Aktivierungen um Kapillaren können bei hohen Feldstärken besser isoliert dargestellt werden, da störende IV Effekte aus dem Blut vernachlässigt werden können und insgesamt mehr SNR zur Verfügung steht. Damit eignen sich hohe Feldstärken besonders gut für hochaufgelöste BOLD-Signale von kleinen Aktivierungsfeldern und für Aussagen über die funktionelle Spezifität.

Beide Effekte, IV und EV, können jeweils in dynamische und statische Effekte

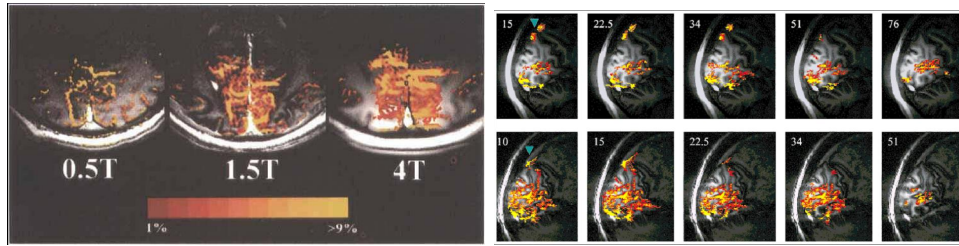


Abbildung 4.6.: Entwicklung und Anstieg des BOLD-Effektes im visuellen Kortex des Menschen bei 0.5, 1.5 und 4.0 Tesla (links) aus (Gati u. a., 1997) sowie bei 4.0 Tesla (oben) und 7.0 Tesla (unten) bei unterschiedlichen Echozeiten (rechts) aus (Yacoub, Shmuel, Pfeuffer u. a., 2001). Dabei ist zu erkennen, dass sowohl die aktivierte Fläche deutlich zunimmt, als auch schwach aktivierte Pixel bei höheren Feldstärken einen höheren BOLD-Kontrast zeigen.

unterteilt werden, so dass sich der BOLD-Effekt im einfachsten Modell aus vier Effekten zusammensetzt. Im statischen Fall befinden sich die Spins während Anregung und Auslese auf gleichen Positionen und erfahren daher das gleiche magnetische Feld und Suszeptibilitätsfeld. In diesem Fall können nur T_2^* -gewichtete GE-Aufnahmen Signalauslöschungen durch Suszeptibilität von Desoxy-Hb darstellen, da bei SE-Aufnahmen die statischen Effekte refokussiert werden. Daher kann auch kein Signalverlust und kein BOLD-Kontrast detektiert werden. Im dynamischen Fall finden u. a. Wechselwirkungen zwischen Blutkörperchen im IV Gewebe statt, so dass Spins während Anregung und Auslese unterschiedliche Suszeptibilitätsgradienten erfahren und diese Spins nicht komplett refokussiert werden können. Erreicht die Diffusionslänge von Wasserprotonen im EV die gleiche Größenordnung der Suszeptibilitätsausdehnung, dann erfahren auch diese Spins unterschiedliche Gradienten und tragen zum Kontrast bei SE-Aufnahmen bei, (Hoogenraad u. a., 2001; Norris, 2006). Im einfachsten Fall lässt sich zusammenfassen, dass dynamische Effekte mit beiden Sequenzen, SE- und GE-EPI, dargestellt werden, während statische Effekte nur mit GE-EPI, nicht aber mit SE-EPI dargestellt werden können.

4.4. Vergleich neurowissenschaftlicher Methoden

Die Methode der fMRT ist eine von vielen zur Untersuchung der Gehirnaktivität sowie dem Aufbau und der Funktion des Gehirns, siehe Abbildung 4.7. Dabei unterscheiden sich die neurowissenschaftlichen Methoden sehr stark in Technologie, Kosten und Anwendung und bieten ein breites Spektrum an zeitlicher und örtlicher Auflösung.

Die Elektroenzephalografie (EEG) bzw. ereigniskorrelierte Potentiale (EKP, engl. ERP) sind mit geringem technischen Aufwand realisierbar und messen Spannungssignale an der Oberfläche des Kopfes mit einer geringen Ortsauflösung von mehre-

ren Zentimetern und einer sehr hohen Zeitauflösung im Bereich von Millisekunden. Durch die unterschiedlichen Wellen in den EEG-Frequenzbändern kann die Gehirntätigkeit u. a. in Bewusstseinszustände wie schlafend, meditierend, entspannend, aufmerksam, konzentriert, hektisch und anspruchsvoll tätig unterteilt werden.

Die Magnetoenzephalographie (MEG) misst dagegen die magnetische Aktivität des Gehirns mit großen Spulen und ist äußerst aufwendig, liefert aber eine höhere zeitliche Auflösung als EEG. Allerdings liefern die Messdaten nur teilweise und unter bestimmten Bedingungen aussagekräftige Ergebnisse. Bei der jungen Methode der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) werden Bereiche des Gehirns mit einer Magnetspule oberhalb des Kopfes stimuliert oder gehemmt. TMS bietet eine im Vergleich zu fMRT etwas bessere zeitliche Auflösung von 100 ms, die örtliche Auflösung ist dagegen deutlich schwerer zu quantifizieren, da die Reichweite des Magnetfeldes exponentiell mit der Entfernung abfällt.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beruht auf dem β^+ -Zerfall einer gering radioaktiven Substanz im Körper und dem Nachweis außerhalb des Körpers und wird vorwiegend nach einer Krebsdiagnose angewandt, aufgrund der Strahlung jedoch nicht an jungen Menschen oder Probanden. Die räumliche Auflösung von PET liegt aufgrund der Weglänge des Positrons vor der Annihilation bei ca. 4 mm, wobei die technische Zeitauflösung nahezu Echtzeit erreichen kann. Die räumlich und zeitliche Bestimmung der Gehirnaktivität erfolgt aber ebenfalls über den BOLD-Effekt und ist aufgrund der geringen Intensität in Ort und Zeit deutlich schlechter als mit fMRT.

Die Methode der Lichtmikroskopie kann bei invasiven Eingriffen deutlich feinere Strukturen wie Neuronen und Dendriten von wenigen Mikrometern auflösen und ist somit eine der sensitivsten Technologien. Sie misst aber aufgrund der optischen Beurteilung des Zustandes nur im Bereich von Minuten. Um eine hohe zeitliche Auflösung auf dieser örtlichen Ebene zu erhalten, bietet sich die Patch-Clamp-Technik an, bei der ein Strom von einigen Pikoampere durch einzelne Ionenkanäle in der Zellmembran durch eine Messpipette gemessen wird¹.

Die Single-Unit- und die Multi-Unit-Ableitungen sind ebenfalls invasive Eingriffe zur Messung elektrophysiologischer Reaktionen mit Hilfe von Mikroelektroden². Die Region zwischen kortikalen Säulen (Columns) und laminaren kortikalen Schichten (Layers) sowie Sekunden und Minuten ist in dieser Graphik noch nicht besetzt, auch wenn einzelne Technologien dorthin schon vorgedrungen sind. Da die Regionen unterhalb von Säulen bisher nur durch invasive Methoden untersucht werden können, ist es ein großes Anliegen der translationalen medizinischen Forschung mit nicht-invasiven Methoden, wie z. B. fMRT in diese Region vorzustoßen. Im Kapitel 10 wird auf diese Region eingegangen und gezeigt, dass fMRT mit einer deutlich höheren Auflösung Säulen und Schichten auflösen kann und zur weiteren Erschließung der Funktion des Gehirns beiträgt.

¹Nobelpreis für Physiologie und Medizin 1991: Erwin Neher und Bert Sakmann

²Nobelpreise in Physiologie und Medizin für 1963 für John Eccles und 1981 für David H. Hubel und Torsten Wiesel

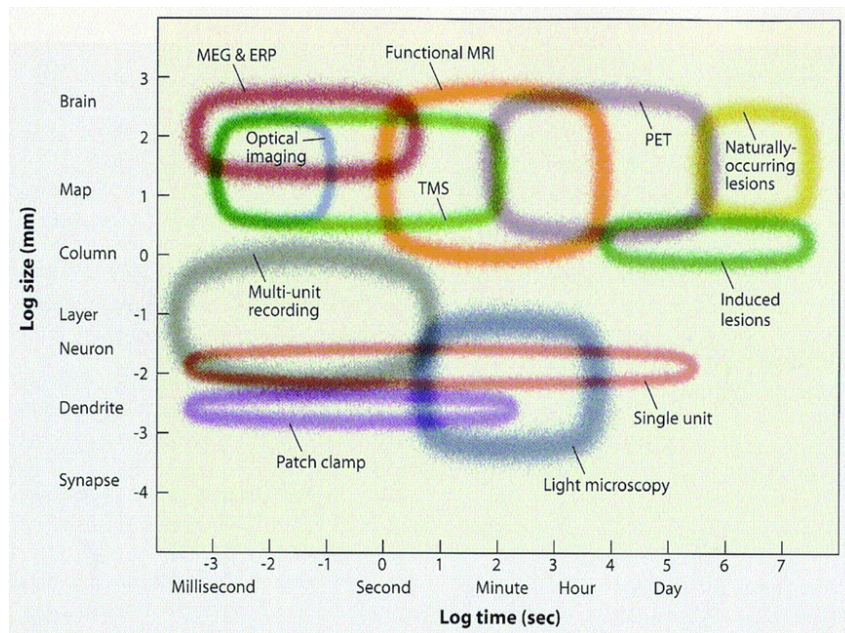


Abbildung 4.7.: fMRT kann einen Beitrag zum Verstehen des Gehirns leisten, der sich im zeitlichen Bereich zwischen der Antwort (Sekunden) und der Stimulationsaufgaben (Minuten) bewegt. Des Weiteren kann fMRT Informationen über funktionelle Gliederung liefern, bisher jedoch nicht kleinere Strukturen wie kortikale Säulen und Schichten (Laminierung) auflösen, die von anderen Methoden und Technologien in diesem Zeitbereich noch nicht abgedeckt werden, nach M. Gazzaniga (M. Gazzaniga u. a., 2008).

Teil III.

MATERIAL UND METHODEN

5. Tierexperimentelles

Im folgenden Kapitel werden die tierexperimentellen Anforderungen für fMRT-Untersuchungen an Ratten beschrieben. Es wird auf die initiale Anästhesie, die anschließende Sedierung, die Überwachung der Körperfunktionen, die Temperaturversorgung und die Methode der Vorderpfoten-Stimulation eingegangen. Alle hier beschriebenen Experimente sind longitudinale Experimente, die es ermöglichen, das Tier über Monate hinweg zu untersuchen, ohne Schäden zu verursachen oder gar das Tier töten zu müssen (Tierschutzgesetz). Alle Experimente wurden nach den Gesetzen der Deutschen Tierschutzverordnung durchgeführt.

5.1. Tierexperimente in der bildgebenden Neurowissenschaft

Kleintiere, besonders Ratten und Mäuse, werden häufig in der Medizinforschung genutzt, da sie leicht zu züchten und dem Menschen in vielerlei Hinsicht ähnlich sind. So kommen 40 % des Ratten-Genoms auch im Menschen vor, siehe Abbildung 5.1. Ein Großteil der Anwendungen bezieht sich dabei auf die Sammlung von Erkenntnissen über spezielle Erkrankungen sowie auf das Erforschen und Testen neuer Medikamente.

In der bildgebenden Neurowissenschaft werden Ratten und Mäuse für die biologische, medizinische, pharmazeutische und technische Forschung eingesetzt. So lassen sich zum Beispiel Krankheitsbilder, Therapien, Medikamente und Verhaltensmuster an den Tieren schnell und unter kontrollierten Bedingungen begutachten. Häufig werden neue bildgebende Geräte, Komponenten, Sequenzen und Messmethoden nach erfolgreichen Tests an Phantomen¹ anschließend an Tieren in-vivo entwickelt und getestet.

Ein entscheidender medizinischer Vorteil ist hierbei, dass die Tiere schon vor und während der frühen Krankheitsbildung untersucht werden können, während beim Menschen die Krankheit oft erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf und die Wirkung von Medikamenten nur schwer gewonnen werden können. So können neurologische Erkrankungen, wie z. B. Schlaganfall und Gehirntumore, gut an Ratten und Mäusen studiert und die Erkenntnisse anschließend auf den Menschen übertragen werden.

Bei Kleintier-MRT-Systemen sind die vergleichsweise niedrigeren Kosten für experimentelle Hochfeldmagneten ein weiterer Vorteil, da die Preise für Hochfeldmagneten mit der dritten Potenz des Durchmessers ansteigen. Daher können Systeme mit

¹nicht lebendes Objekt (z. B.: Wasserkugel) zur allgemeinen und regelmäßigen Nutzung

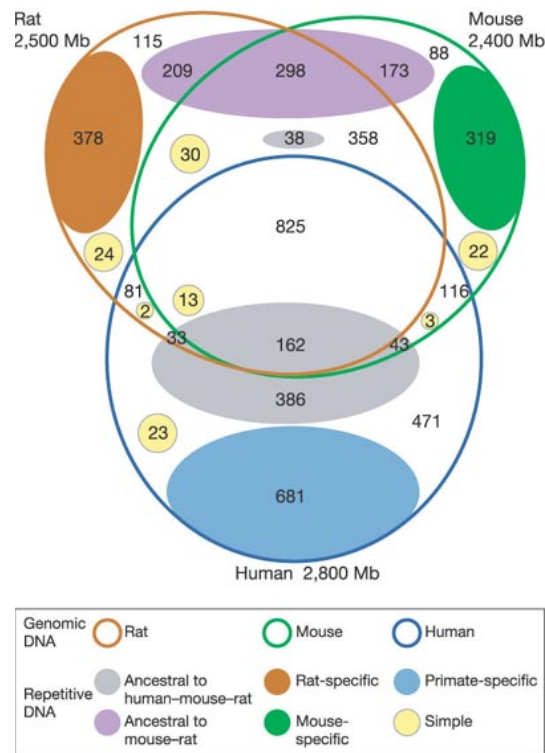


Abbildung 5.1.: Die gemeinsamen Basenpaare in der DNA von Mensch, Maus und Ratte betragen mehr als 800 Millionen und damit ca. 1/3 der 2800 Millionen Basenpaare des Menschen und der 2500 Millionen Basenpaare der Ratten (Gibbs u. a., 2004).

kleinen Durchmessern relativ leicht und mit niedrigen Kosten in ein Tierlabor integriert werden. Hochfeldmagneten werden in der Forschung aufgrund ihrer erhöhten Signalstärke für ultra-hochaufgelöste Bildgebung, spektroskopische Anwendungen und fMRT eingesetzt. Zudem treten bei hohen Feldstärken Schwierigkeiten auf, wie z. B. veränderte Kontrastparameter, ein schneller T_2 -Signalverlust und eine stärker spezifische Absorptionsrate (SAR) im Patienten, sodass sich hier das Messen an Tieren anbietet. Bei neuartigen Human-MRT-Systemen mit sehr hoher Feldstärke können dagegen Messungen aufgrund der vorgeschriebenen SAR-Grenzwerten teilweise nicht durchgeführt werden. Bei Tieruntersuchungen gibt es hingegen keine SAR-Grenzwerte.

Die ersten fMRT-Untersuchungen an Ratten begannen direkt mit der Entdeckung des BOLD-Effektes durch Ogawa (Ogawa, T. M. Lee u. a., 1990). FMRT an Ratten wird für die Entwicklung von Methoden und Sequenzen durchgeführt, die später auf Untersuchungen am Menschen übertragen werden können. FMRT wird zudem in Kombination mit neuronalen Schädigungen (wie z. B. Schlaganfall) angewandt, um die Art, Größe und Komplexität der Schädigung auf physiologischer Basis vor und nach der Therapie quantifizieren zu können (Weber, Ramos-Cabrera, Justicia u. a., 2008). Für die Validierung intakter Gehirnfunktionen ist fMRT somit ein einzigartiges nicht-invasives Werkzeug, das in sensorischen, motorischen, auditiven, akustischen und vielen weiteren Regionen Gehirnaktivität darstellen kann.

Ratten werden üblicherweise mit einem Alter von sechs Wochen bis sechs Monaten für Tierexperimente benutzt. In dieser Zeit haben sie ein Gewicht von 250 Gramm bis 450 Gramm. Für diese Untersuchung werden männliche Tiere je nach Raumangebot zu zweit in Käfigen gehalten und erhalten freien Zugang zu Futter und Wasser. Die Käfige werden täglich gesäubert, Luftfeuchtigkeit und Tageszyklus im Tierhaus werden überwacht und gesteuert. In den Käfigen stehen den Tieren Röhren, Pappe und Einstreu zur Beschäftigung und zum Errichten von schattenspendenden Unterschlüpfen und Nestern in ausreichendem Maße zur Verfügung. Die Tiere sind sehr lichtempfindlich, daher werden sie nur möglichst kurz heller künstlicher Beleuchtung ausgesetzt. Sie werden regelmäßig auf Gewicht, Verhalten im Käfig, Kratz- und Bisswunden und Qualität des Fells hin untersucht, wobei keine besonderen Vorkommnisse registriert wurden.

5.2. Anästhesie und Sedierung

Für die allgemeinen MRT-Untersuchungen werden die Tiere mit einem Gasgemisch aus 70 % Distickstoffmonoxid (N_2O , Lachgas) und 30 % Sauerstoff (O_2) mit zusätzlich 1 bis 2 % Isofluran oder Halothan anästhesiert. Isofluran hat in den letzten Jahren Halothan größtenteils abgelöst, da es sehr viel schneller im Blut und Fettgewebe abgebaut wird und weniger krebserregend ist. Beide haben eine gute muskelrelaxierende, hypnotische und atemdepressive Wirkung, wirken jedoch nur schwach analgetisch (schmerzstillend). Bei den Untersuchungen wird im Vergleich zur normalen Raumluft Stickstoff (N_2) durch Lachgas (N_2O) ersetzt, das zusätz-

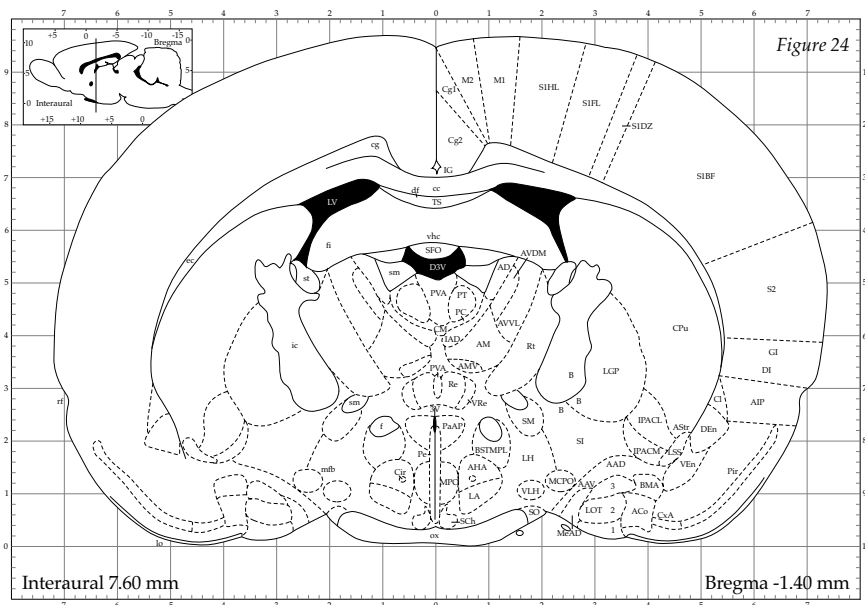
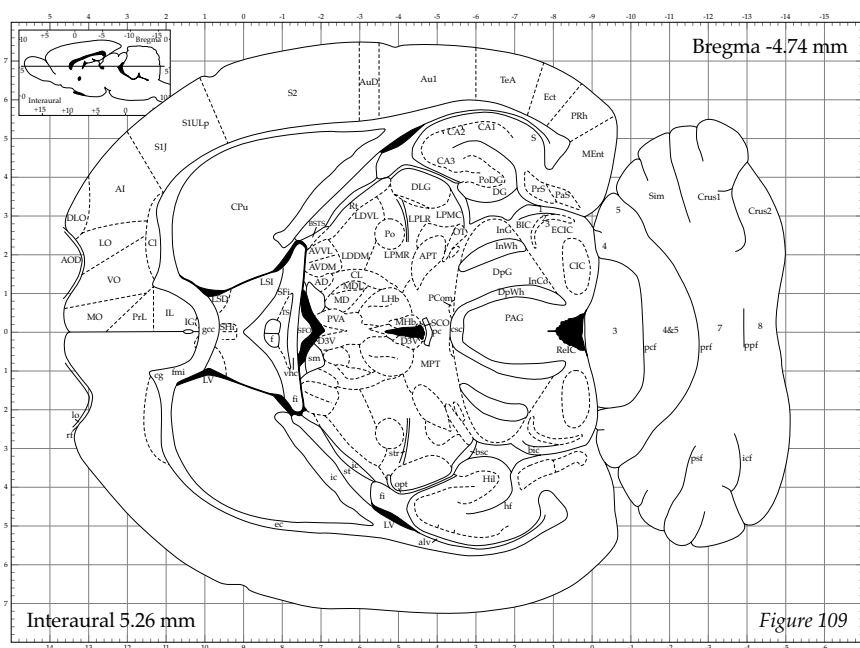


Abbildung 5.2.: Schnitt der jeweils mittleren Schicht der S2-Region durch ein Rattengehirn (Paxinos und C. Walter, 1998). Horizontale Schicht (S1FL: –, S2: [-1;6], CPu (caudate putamen): [0;3], Thalamus: –). Coronale Schicht (S1FL): [3;8], S2: [6;5], CPu, Thalamus (SM): [2;8]).

lich analgetisch und schwach narkotisch wirkt. Neueste Studien belegen allerdings, dass N_2O in Nagern keine analgetische Wirkung hat. Im anästhesierten Zustand sinken Atemfrequenz und Herzfrequenz leicht, das Tier atmet aber weiterhin spontan. Zur Kontrolle der Anästhesie wurde der Zwischenzehreflex genutzt. An einem Anziehen der Hinterpfoten oder einem leichten Verkrümmen der Wirbelsäule kann später zudem eine unzureichende Anästhesie erkannt und korrigiert werden. Da kein Augenreflex mehr auftritt, werden die Augen mit Feuchtigkeitscreme versorgt, damit diese nicht austrocknen. Außerdem kann das Tier seine Körpertemperatur nicht mehr selbständig regulieren und muss deshalb gewärmt bzw. temperaturreguliert werden. Bei den meisten Untersuchungen wird Wasser, dessen Temperatur über der Solltemperatur des Tieres von 37 °C liegt, als Temperierungsmedium verwendet.

Bei fMRT-Untersuchungen ist die neuro-inhibitorische Wirkung von Isofluran zu beachten, welche sich durch Inhibition des Stimulationspfades zum Gehirn negativ auf fMRT-Studien auswirkt. Für fMRT-Studien muss daher die Anästhesie so modifiziert werden, dass die Nervweiterleitung weiterhin gewährleistet ist. In den vergangenen Jahren wurde in diesem Labor daher zunächst eine α -Chloralose-Anästhesie in Kombination mit Pancuronium-Bromid und künstlicher Beatmung verwendet (Gruene u. a., 2002), die erfolgreiche fMRT-Untersuchungen ermöglichte. Da das Tier durch α -Chloralose bleibende Schäden davontragen könnte, musste das Tier nach dem Tierschutzgesetz am Ende der Anästhesie eingeschläfert werden (TierSchG §4.1). Dieses Protokoll wurde in den meisten Laboren, die sich auf fMRT spezialisiert haben, verwendet. Alternativ wird auch versucht, eine geringe Konzentration von Isofluran zu nutzen, die sowohl Nervweiterleitung zulässt, das Tier aber nicht wach werden lässt. Da diese Methoden als nicht ausreichend erachtet wurden, wurde an diesem Institut ein Medetomidine-Protokoll entwickelt, das die Anästhesie durch eine Medetomidine-Sedierung ersetzt, die neuronale Stimulation nicht hemmt und somit für longitudinale fMRT-Studien geeignet ist (Ramos-Cabrer u. a., 2005; Weber, Ramos-Cabrer, Wiedermann u. a., 2006). Medetomidine ist ein α_2 -Adrenorezeptor-Agonist mit einer Halbwertszeit von einer Stunde. Es wirkt analgetisch, angstlösend und ebenfalls muskelrelaxierend und wird als Injektionslösung verabreicht. Für fMRT-Untersuchungen wird daher eine Methode bestehend aus einer kurzen initialen Halothan- oder Isofluran-Anästhesie zur einfachen Tierhandhabung und Positionierung im Tierträger und anschließender Medetomidine-Sedierung während fMRT-Untersuchung mit Stimulation gewählt. Während der Injektion kommt es damit zu einer Superposition der beiden Medikamente, die eine gute Überwachung und vorsichtige Dosierung für eine lange und erfolgreiche Sedierung voraussetzt. Aufgrund der Atemdepression durch Medetomidine dienen der Verlauf der Atemfrequenz und die Erfahrung des Experimentators als Orientierungspunkte. Zum α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten Medetomidine existiert der α_2 -Adrenorezeptor-Antagonist Antipamezol, der die sedierende Wirkung nach 3 bis 5 Minuten auflöst. Das Tier wacht nach der Gabe von Antipamezol schnell auf und ist sofort aktiv.

Standard MRT-Untersuchungen sollten nach vier Stunden abgeschlossen werden, um dem Tier Zugang zu Wasser und Futter zu ermöglichen. Longitudinale fMRT-Untersuchungen sollten bereits nach drei Stunden abgeschlossen werden, da die Sti-

mulationspulse zusätzlichen Stress für das Tier bedeuten. Aufgrund von erhöhtem Stress und eventuellem Wasserverlust sollte eine Medetomidine-Sedierung bei longitudinalen Untersuchungen nur alle zwei Wochen durchgeführt werden.

5.2.1. Sedierungsprotokoll für fMRT

Alle Experimente an Ratten wurden nach einem hausinternen entwickelten Modell der longitudinalen Vorderpfoten-Stimulation unter Medetomidine-Sedierung von Ralf Weber und Pedro Ramos Cabrer durchgeführt (Ramos-Cabrer u. a., 2005; Weber, Ramos-Cabrer, Wiedermann u. a., 2006). Dabei werden die Tiere zuerst mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Distickstoffmonoxid unter Beigabe von 4% Isofluran initial betäubt und nach Reduzierung auf 1.5% Isofluran in den Tierträger gelegt und stereotaktisch fixiert. Die Stimulationselektroden werden in die Vorderpfoten geschoben und ein subkutaner Zugang für die Sedierung am Rücken gelegt. Die Atmungsfrequenz des Tieres sollte bei 100 bpm bis 120 bpm (beats per minute, deutsch: Schläge pro Minute) liegen und muss kontinuierlich und frei von Artefakten oder Sprüngen sein, damit ein späterer Abfall der Atmung aufgrund des Übergangs bzw. der kurzzeitigen Superposition von Anästhesie zu Sedierung deutlich zu erkennen ist. In diesem Fall der Atmungsfrequenz (Atemhübe) wird auch von bpm bzw. Schlägen (engl. beats) gesprochen, da es sich um die Brustkorbbewegung des Tieres handelt, also ein Schlagen der Lungenflügel und des Zwerchfells. Außerdem wird im englischen breaths per minutes ebenfalls mit bpm abgekürzt.

Anschließend wird ein Bolus mit Sedativum injiziert, dessen Wirkung nach 3 bis 10 Minuten einsetzt und die Atemfrequenz sichtbar reduziert. Da im Folgenden keine Nadelstiche und auch kein anderer Schmerz auf das Tier zukommen, wird N_2O gegen N_2 ausgetauscht, um die Nervweiterleitung nicht weiter zu unterdrücken. Das Tier atmet jetzt ein Gemisch aus Luft und Isofluran mit erhöhtem Sauerstoffanteil. Sobald ein deutlicher Abfall in der Atemfrequenz sichtbar ist, muss die Isoflurankonzentration langsam reduziert werden, um ein weiteres Abfallen der Atemfrequenz in der Übergangsphase zu verhindern. Andernfalls kann eine Kombination von Medetomidine-Bolus und 2% Isofluran bereits nach 10 Minuten zum Atemstillstand führen. Die Isoflurankonzentration wird über einen Zeitverlauf von 10 Minuten langsam reduziert und wird schließlich ganz abgeschaltet. Dabei ist darauf zu achten, dass die Atemfrequenz nicht allzu lange unter 60 bpm fällt, um das Tier nicht zu schädigen und um bei der Reduktion von Isofluran auf ein konstantes Niveau von 60 bpm zu kommen. Im Idealfall zeigt der Verlauf eine langsame Abnahme von 120 bpm auf 60 bpm.

Anschließend wird die kontinuierliche Injektion von Medetomidine über eine Pumpe gestartet, da die Boluswirkung nur 30 Minuten anhält. Das Tier kann nun im MRT untersucht werden, wobei anfangs kurze Reaktionen auf die Klopfgeräusche oder Stimulationsimpulse auftreten können, die aber schnell verschwinden und anschließend ausbleiben. Zeigen sich während der Messung doch Reaktionen in der Atemfrequenz auf Stimulation oder Geräusche, ist dies ein Anzeichen für eine unzureichende Anästhesie und ein eventuelles frühzeitiges Aufwachen des Tieres.

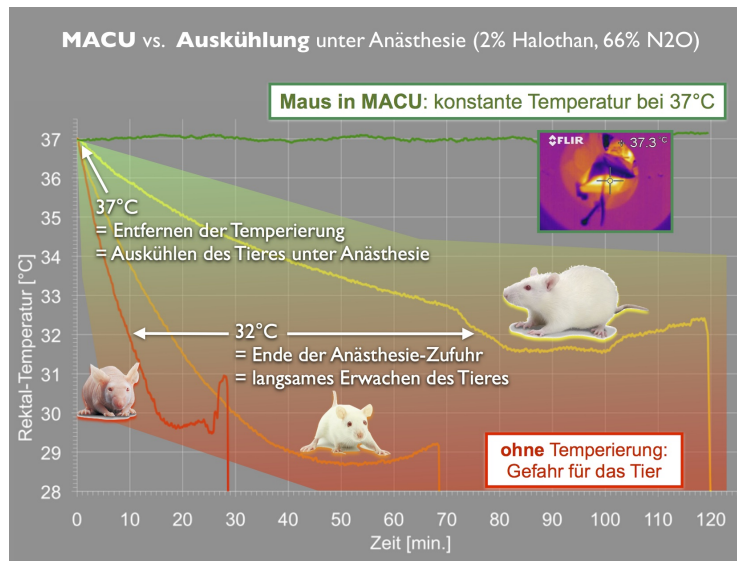


Abbildung 5.3.: Auskühlung von Ratte, Maus und Nacktmaus nach Beginn der Anästhesie sowie konstante Körpertemperatur in einer temperierten Tierliege. Ohne Temperierung fällt die Körpertemperatur nach Beendigung der Anästhesie weiter, bis sie aufgrund der Muskelaktivität wieder zunimmt. Ende der Kurve: Verlust des rektalen Temperatursensors aufgrund der Bewegung. Daten: Stefan Wecker (Firma medres GmbH).

5.3. Temperierung

Da die Tiere unter Anästhesie und Sedierung sehr schnell auskühlen, ist es absolut notwendig, die Tiere zu temperieren und sie bei ihrer natürlichen Körpertemperatur von 37°C zu halten. Ratten kühlen innerhalb einer Stunde auf einer Tischplatte liegend auf unter 32°C, Mäuse in 20 Minuten und Nacktmäuse in deutlich unter 10 Minuten, siehe Abbildung 5.3. Nach Erreichen der Temperatur von 32°C und der Verlegung auf eine beheizte Oberfläche fällt die Körpertemperatur weiter um 1 bis 2°C. Erst danach beginnt die Körpertemperatur wieder leicht zu steigen, das Tier erwacht und entfernt sich selbstständig vom Temperatursensor.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein feedback-kontrollierter Temperaturcontroller eingeführt, der die richtige Wassertemperatur für den Tierträger erzeugt. Der Verlauf der Körpertemperatur des Tieres und die aktuelle Wassertemperatur werden über einen PID-Controller (Proportional-Integral-Differentiell) als Eingabe für die Steuerung der Wassertemperatur verwendet. Der Temperaturcontroller besitzt zwei Heizeinheiten und eine Kühleinheit. Er kann die Temperatur des Tieres auch bei äußeren Einflüssen, wie z. B. Wärmestrahlung der Gradienten, Einkopplung von Hochfrequenzstrahlung in das Tier, kontinuierlicher Verlust der Körperwärme durch Anästhesie sowie spontaner Wärmeverlust aufgrund des Sedierungsbolus, auf

$37.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ konstant halten.

Es wurde eine flexible Temperierungsmatte mit guter Wärmeankopplung und hohem Fluss installiert, die die obere Hälfte des Körpers abdeckt. Die Matte wurde hinzugefügt, da das Domintor-Sedierungsprotokoll zu einem erniedrigten ADH-Spiegel in den Nieren und somit zu Urinverlust führt. Daher wurde zusätzlich eine saugfähige Hygienebinde notwendig, die die ursprüngliche Temperierung über den Bauch des Tier größtenteils unterdrückte. Im späteren Verlauf wurde ein neuer Tierträger eingeführt, der gemeinsam mit dem Mechaniker des Institutes und der Firma medres (medres - medical research GmbH, Köln) entwickelt wurde und der über eine deutlich höhere Wärmekopplung verfügt. Diese wird durch Wasserkanäle mit höherem Querschnitt erreicht, die sich über die gesamte Liegefläche verteilen und somit einen deutlich höheren Fluss im Vergleich zu herkömmlichen Tierträgern liefern. Auf die Tierträger wird in Abschnitt 6.3 in Bezug auf die mechanische Installation eingegangen.

Vor der Untersuchung im MRT werden die Tiere in einer temperierten Narkosebox gelegt, die an den Temperaturcontroller angeschlossen ist und in der die Tiere in die Narkose fallen. Wenn weitere Vorbereitungen nötig sind, werden die Tiere anschließend auf eine ebenfalls temperierte Operationsplatte gelegt und über eine Atemmaske mit Anästhesiegas versorgt. Narkosebox, Operationsplatte und Tierträger werden dabei kontinuierlich mit warmem Wasser versorgt, das durch die Körpertemperatur des Tieres geregelt wird.

5.4. Vorderpfoten-Stimulation

Die Repräsentation der Vorpoten bildet eine ca. $2 \cdot 2 \cdot 2 \text{ mm}^3$ große Region im somatosensorischen Kortex ab, genannt S1FL. Aufgrund ihrer Größe und oberflächennahen Position eignet sie sich hervorragend für Studien des BOLD-Signals mit Oberflächenspulen. Für die Stimulation werden zwei Stimulationsnadeln (G32) mit einem Abstand von 4 mm in die Vorderpfoten 2 mm tief unter die Haut geschoben und durch kurze Stromimpulse mit einer Länge von 1 ms und einer Stromstärke von 1.5 mA ein leichtes Zucken der Pfote initiiert. Die damit verbundene Bewegung des gesamten Armes ist allerdings so schwach, dass keine Artefakte in der MRT-Aufnahme des Kopfes auftauchen. Das Tier registriert diese Stromimpulse als unangenehmes Gefühl und reagiert in einem wachen Stadium der Anästhesie mit Schüttelbewegungen, um die Ursache dieser Unannehmlichkeit loszuwerden. Unter Anästhesie und Sedierung wird dieser Reflex aber unterdrückt.

Es ist wichtig, die Stromimpulse und Stromstärke niedrig zu halten, um Reizungen, Verbrennungen oder andere Schäden an Haut und Fell zu vermeiden. Die Pulse werden mit einer Frequenz von 6 Hz wiederholt, um eine kontinuierliche Stimulation zu erreichen. Innerhalb einer Messung werden 5 Stimulationsphasen mit je 15 Sekunden Dauer und 6 Ruhephasen mit je 45 Sekunden Dauer geschaltet. Damit ergibt sich eine Messzeit von 5 Minuten und 45 Sekunden. Zwischen den Messungen erhält das Tier eine Pause von 10 Minuten. Innerhalb von drei Stunden werden somit

bis zu 12 fMRT-Messungen aufgenommen. Die linke und die rechte Pfote werden abwechselnd stimuliert, so dass jede Pfote nur 2 mal pro Stunde stimuliert wird. Dieses Schema stellt einen guten Kompromiss zwischen Vorsorge (Verbrennung, Gewöhnung, Stress, kurze Messzeit, Aufheizung der Gradienten) und Anforderungen an die Ergebnisse da. Die Stimulationsparameter wurden in einer internen Studie variiert und für das BOLD-Signal unter Domitor-Sedierung optimiert. Auch Hinterpfoten und Barthaare bilden ähnlich große und einfach Regionen ab. Die Stimulation dieser wurden in dieser Studie aber nicht getestet. Dagegen ist die akustische Stimulation aufgrund der lauten Klopferäusche der Gradienten schwierig. Ebenso ist die visuelle Stimulation, beim Menschen eine der bevorzugten Methoden, äußerst kompliziert, da Ratten im allgemeinen wenig auf visuelle Reize reagieren.

6. Experimenteller Aufbau am MPI

In diesem Kapitel werden die Magnetresonanztomographen sowie deren Komponenten Gradient, Hochfrequenzspulen und Spektrometer-Elektronik vorgestellt. Danach werden die Hochfrequenzspulen der beiden MRT-Systeme sowie deren Signal-Rausch-Verhalten beschrieben. Anschließend werden die Tierträger, der Temperaturcontroller, das Anästhesiesystem, das physiologische Monitoring, die Stimulationsseinheit vorgestellt. Zuletzt werden Änderungen der Hardware und die genutzte MRT-Steuerungssoftware erläutert.

6.1. 7.0 und 11.7 Tesla MRT-Systeme

Die Experimente dieser Arbeit wurden an den beiden horizontalen supraleitenden MRT-Systemen BioSpec 70/30 (7.0T) und BioSpec 117/16 USR (11.7T) der Firma Bruker (Bruker BioSpin, Ettlingen) durchgeführt. Beide Systeme besitzen unterschiedliche Feldstärken, Gradientenstärken, Hochfrequenzspulen und Spektrometer-Elektronik, siehe Tabelle 6.1.

Tabelle 6.1.: Physikalische Eigenschaften der beiden BioSpec MRT-Systeme

Bauteil	Eigenschaft	BioSpec 70/30	BioSpec 117/16 USR
Magnet	Feldstärke	7.0 Tesla	11.7 Tesla
	Resonanzfreq.	300 MHz	500 MHz
	Innendurchm.	300 mm	155 mm
Shim	Anordnung	separat	im Gradient
	Kanäle	12	14
Gradient	Innendurchm.	205 mm (116 mm)	90 mm
	Stärke	200 mT/m (400mT/m)	750 mT/m
	Ansteigszeit	100 ms	100 ms
HF-Anregung	Spulentyp	Helmholtz	Resonator
	Bauart	linear	quadratur
	Innendurchm.	140 mm (80 mm)	72 mm
HF-Empfang	Spulentyp	Oberfläche (Kopf)	Oberfläche (Kopf)
	Bauart	linear	quadratur / Vierkanal
	Durchmesser	30 mm / 20 mm	32 (20) mm / 32 mm
Spektrometer	Generation	DBX	AVANCE II

Das 7.0T hat eine Resonanzfrequenz von 300 MHz und verfügt über einen Innendurchmesser von 300 mm. In Inneren des Magneten befindet sich eine Shimspule.



Abbildung 6.1.: Bruker BioSpec 117/16 USR/TT

Darin ist ein Gradient BGA-205 befestigt, der einen Innendurchmesser von 205 mm und eine Gradientenstärke von 200 mT/m mit Anstiegszeit von 100 ms besitzt. Alternativ kann ein Gradienteneinsatz BGA-116 montiert werden, der über einen Innendurchmesser von 116 mm und eine Gradientenstärke von 400 mT/m mit Anstiegszeit 100 ms verfügt. Beide Gradienten sind aktiv abgeschirmt, der jeweils angeschlossene Gradient wird durch Kaltwasser bei 18 °C gekühlt. Die Sende- und Empfangsspulen werden an einem Tierträger bzw. Phantomträger außerhalb der Bohrung des Magneten montiert und dieser anschließend über eine Schiene bis in das gemeinsame Isozentrum von Magnet und Gradient geschoben. Als Sendespule wird ein Helmholtz-Spulenpaar verwendet, welches den Vorteil einer einfachen Bauweise mit gutem Anregungsprofil bietet. Allerdings benötigt dieses System ein relativ großes freies Volumen. Für den BGA-205 wurde ein Helmholtz-Spulenpaar mit einem Durchmesser 140 mm verwendet, für das BGA-116 ein kleineres Spulenpaar mit Durchmesser 80 mm. Als Empfangsspulen dienten zwei lineare Kopf-Oberflächenspulen mit 14 mm Durchmesser für Mäuse und 20 mm für Ratten. Das Signal der Empfangsspule wird außerhalb der Magnetbohrung verstärkt und von der Spektrometer-Elektronik DBX verarbeitet.

Das 11.7T wurde im Dezember 2006 in Köln aufgebaut, siehe Abbildung 6.1. Es verfügt über eine Resonanzfrequenz von 500 MHz und einen sehr geringeren Innendurchmesser von 155 mm. Der Magnet ist aktiv abgeschirmt und die 5-Gauss-Zone (verbotene Zone für elektronische Geräte) kommt bis 1.7 Meter bzw. 2.8 Meter an das Isozentrum heran. Der USR-Magnet (ultra shielded refrigerator) besitzt ein Helium-Kühlaggregat, so dass kein Helium nachgefüllt werden muss. Innerhalb des Magnets befindet sich ein aktiv abgeschirmter Gradient BFG-15/90-S14 (Resonance Research Inc, Billerica, MA, USA) mit 90 mm Innendurchmesser und 14 Shimkanälen.

Der Gradient besitzt eine Gradientenstärke von 750 mT/m mit Anstiegszeit von 100 ms und wird ebenfalls mit 18 °C kaltem Wasser gekühlt. Als Sendespule dient ein Quadratur-Resonator mit 72 mm Innendurchmesser, der im Gradienten befestigt wird. Die Empfangsspule wird außerhalb des Magneten auf dem Tierträger bzw.



Abbildung 6.2.: LSC (links) des 7.0T, QSC mit zwei Spulenelementen (mittig) und 4SC mit 2x2 Spulenarray (rechts) des 11.7T. Unter den Fotos der Spulen sind die Spulenelemente in der jeweiligen Form, Größe und Position Größe schematisch dargestellt.

Phantomträger montiert und über eine Schiene in das gemeinsame Isozentrum von Magnet, Gradient und Resonator geschoben. Als Empfangsspulen stehen drei Kopf-Oberflächenspulen von Bruker bzw. Rapid zur Verfügung, siehe Abbildung 6.2, eine Quadratur-Oberflächenspule (QSC) mit 20 mm Durchmesser für Mäuse sowie eine QSC mit 32 mm Durchmesser und eine Vierkanal-Oberflächenspule (4SC) mit 32 mm Durchmesser für Ratten. Die Mehrkanal-Empfangsspulen des 11.7T sind auf eine feste Impedanz eingestellt und können nicht verstellt werden. Die Vorverstärker befinden sich im Gehäuse der Empfangsspulen, weitere Verstärker in der Spektrometer-Elektronik AVANCE II, die vier Empfangskanäle verarbeiten kann. Damit bietet sich die Möglichkeit, die Spulenelemente einzeln zu betrachten, oder die Kanäle zu kombinieren, um damit SNR oder Messzeit zu gewinnen, siehe Abbildung 6.3. Des Weiteren wurden vor der Installation der 11.7T in Köln einige Messungen an einem baugleichen BioSpec 117/16 bei der Firma Bruker in Ettlingen vorgenommen, um Signal, Signal-Rausch-Verhältnis, Kontrast, Sequenzen und Parameter bei einer Feldstärke von 11.7 Tesla kennenzulernen. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden bei der Installation und Einrichtung des Systems in Köln eingesetzt.

6.2. Hochfrequenzspulen und SNR

Die Sendespulen richten sich nach der Größe des Gradienten und sind so gestaltet, dass sie für Messungen an Ratten, Mäusen und Phantomen verwendet werden können. Die Empfangsspulen sind in Größe und Impedanz auf den Kopf einer Ratte bzw. einer Maus optimiert und können das gesamte Gehirn sowie die Augen und einen Teil des Spinalganges aufnehmen. Ein Rattengehirn misst ungefähr $10 \cdot 15 \cdot 25 \text{ mm}^3$, während ein Mäusegehirn $5 \cdot 10 \cdot 15 \text{ mm}^3$ einnimmt.

Zur Quantifizierung der Spulen wurden an beiden MRT-Systemen Phantomexperimente durchgeführt und die Werte des Signal-Rausch-Verhältnisses mit einer bestimmten SE-Sequenz bestimmt. Als Phantome dienten 10 ml und 50 ml Zentrifugenröhrchen mit Salzlösung. Die Daten wurden mit dem Makro „svSNR“ ausge-

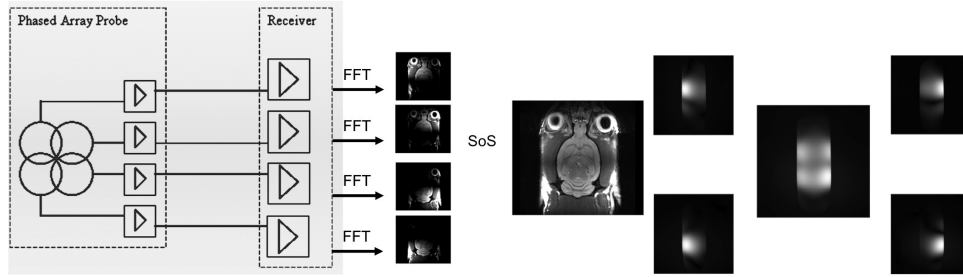


Abbildung 6.3.: Einzelbilder einer 4SC und Gesamtbild nach GRAPPA-Rekonstruktionsalgorithmus einer Ratte (mittig) und eines Phantoms (rechts). Die Sensitivitätsminima der 4SC zwischen den einzelnen Elementen sind sowohl im Tier als auch im Phantom deutlich zu erkennen.

wertet und verglichen, siehe Tabelle 6.2.

Tabelle 6.2.: SNR-Werte für die verwendeten Spulen am Phantom

Feldstärke	Tx	Rx	Typ	Aufbau	Durchmesser	SNR/ mm^3
7.0 Tesla	Tx		Helmholtz	Linear	140 mm	600
			Helmholtz	Linear	80 mm	400
		Rx	Ratte	Linear	30 mm	3200
		Rx	Maus	Linear	20 mm	4900
11.7 Tesla	Tx	Rx	Resonator	Quadratur	72 mm	1500
		Rx	Ratte	Quadratur	32 mm	8500
		Rx	Ratte	Vierkanal	32 mm	10000
		Rx	Maus	Quadratur	20 mm	12000

Die SNR-Werte in mm^3 geben die Qualität der Spule für diese SE-Sequenz an, größtenteils unabhängig von der gemessenen Auflösung. Es handelt sich somit um ein Spulen-SNR, während das dimensionslose Bild-SNR der Bilddaten auch durch die Sequenz und die Auslösung beeinflusst wird. Dabei ist zu beachten, dass das Signal quadratisch und das SNR damit linear mit der Feldstärke ansteigt. Die kleineren QSC für Mäuse haben an beiden Systemen die besten Werte, da der SNR-Wert zudem für kleinere Spulen ansteigt. Für QSC mit zwei Spulenelementen steht ein theoretischer Gewinn von max. $\sqrt{2}$ gegenüber Linearspulen mit nur einem Spulenelement. Aufgrund von weiteren mechanischen Einflüssen, z. B. Überlappung der Spulenelemente liegt der Wert allerdings meist darunter. Qualitätssicherung und eine gute Kenntnis über die verwendeten Systeme ist eine wichtige Grundlage für langfristige Projekte und Messungen, die auf zeitlicher Stabilität beruhen. Daher wurden Qualitätsanforderungen erarbeitet und regelmäßig gemessen. So wurde z. B. die QSC für Ratten im ersten Jahr aufgrund von sich verschlechternden SNR-Werten mehrfach gegen eine neue ausgetauscht.

6.3. Tierträger und Temperaturcontroller

Die Tierträger verfügen über eine Anästhesiezufuhr mit Gasabsaugung sowie über Ohrstäbe und eine Zahnstange zur stereotaktischen Fixierung, siehe Abbildung 6.4. Zur Temperierung des Tieres über einen Wasserkreislauf wird ein Temperaturcontroller genutzt, siehe Abschnitt 6.3.1. Die Tierträger ermöglichen eine natürliche Lage des Tieres und versorgen das selbstatmende Tier mit ausreichend Sauerstoff und Betäubungsgasen über eine bewegliche Atemmaske. Nicht benötigtes Anästhesiegas sowie ausgeatmete Atemluft und teilweise Raumluft werden durch eine externe Absaugung aus dem Tierträger entfernt. Durch eine spezielle Fixierung werden die Ohrstäbe in die Ohren bis zum Gehörgang geschoben und so eine Rotation des Kopfes und eine Verschiebung entlang der x-Achse verhindert. Die vorderen Schneidezähne werden in die Zahnstange gelegt und das entspannt liegende Tier am Schwanz nach hinten gestreckt, um eine komfortable Lage und somit eine ruhige Atmung zu unterstützen. Dadurch ist der Kopf stereotaktisch fixiert, ohne dem Tier Schmerzen oder Verletzungen zuzufügen.

Das Strecken des Tieres erleichtert eine symmetrische Lage der rechten und linken Körperhälfte entlang der z-Achse im System. Durch die sichere und reproduzierbare Fixierung können MRT-Aufnahmen daraufhin leichter untereinander und mit digitalen Atlanten verglichen werden. Die Ohrstäbe können im Tierträger an unterschiedlichen Positionen befestigt werden, die sich in horizontaler und vertikaler Lage unterscheiden. Auf diese Weise werden die unterschiedlichen Kopfgrößen der Tiere berücksichtigt, aber auch eine unterschiedliche Position des Kopfes unter der Oberflächenspule gewährleistet. Eine exakte Positionierung des Kopfes in der Mitte des Magneten entlang der x-Achse kann durch die Ohrstäbe eingestellt werden. Beide Ohrstäbe sollten sich dabei gleich weit im Ohrgang befinden. Der Kopf kann zusätzlich noch mit einem Streifen Klebeband (Leukosilk) fixiert werden, um z. B. zu verhindern, dass die Zähne von der Zahnstange gleiten, wenn das Tier zu Beginn der Sedierung auf Störungen wie laute Klopfgeräusche der Gradienten und erste Stimulationsimpuls äußerst empfindlich reagiert. Die symmetrische Lage des Kopfes ist wichtig für einen gut funktionierenden Shim, da die Berechnung der Ströme durch die Shimspulen symmetrisch entlang der z-Achse durchgeführt wird. Der Shim optimiert die Homogenität des statischen Magnetfeldes, das durch die Einführung des diamagnetischen Wassers im Tier in das MRT-System verformt ist. Ohne Shim führt dies zu sichtbaren Verzerrungen in der MRT-Aufnahme. Besonders EPI-Sequenzen bei fMRT-Aufnahmen sind sehr sensitiv auf diese Verzerrungen.

Die Tierträger am 11.7T stammen von der Firma Bruker und wurden nach diversen Modifikationen und dem Umbau für die Vergleichsstudien teilweise auch am 7.0T benutzt, siehe Abschnitt 6.6. Die Tierträger am 7.0T stammen von der Firma medres und verfügen aufgrund des größeren Gradienten über einen größeren Außendurchmesser, der mehr Platz für die Versorgung des Tieres bietet sowie über eine andere Spulenfixierung.

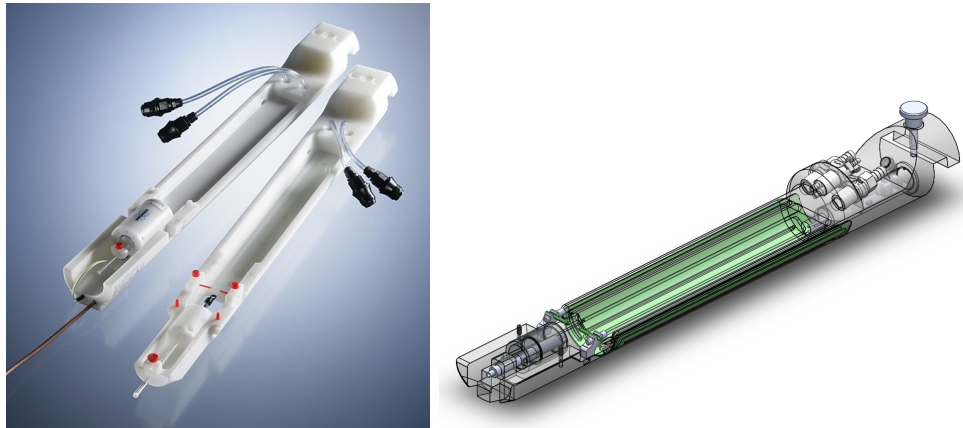


Abbildung 6.4.: Tierträger von Bruker (links) und medres (rechts)

6.3.1. Temperaturcontroller

Die Wassertemperatur für die Tierträger wird über den Temperaturcontroller HC-360-90 (medres) geregelt. Als Eingangswerte dienen die rektale Körpertemperatur des Tieres und die interne Wassertemperatur.

Diese ist auf 43 °C beschränkt, damit die Liegefläche des Tierträgers 41 °C nicht überschreitet. Damit kann das Tier auch in langen Untersuchungen mit tiefer Anästhesie und in fMRT-Untersuchungen bei einer Körpertemperatur von 37 ± 0.2 °C gehalten werden. Eine Oberflächentemperatur von 43 °C kann bereits zu leichten Schädigungen der Haut führen, ab 45 °C setzt die Denaturierung der Eiweißketten ein und es kommt zu irreversiblen Haut- und Gewebestörungen. Der Temperaturcontroller verfügt zudem über ein Kühlelement, so dass der gewünschte Wert der Körpertemperatur auch bei externen Temperaturänderungen erreicht werden kann. Diese externen Temperaturänderungen sind z. B. Abwärme der Gradienten aufgrund starker Gradientenschaltung, Aufheizen durch Shimströme, Einstrahlen von Hochfrequenzstrahlung, Anstieg der Raumtemperatur oder Ausfall der Klimaanlage sowie die selbstständige Temperaturzunahme des Tieres aufgrund geringerer Anästhesie. Allerdings ist die Erwärmung durch Hochfrequenzstrahlung höchst bedenklich, da die Energie an einzelnen Stellen deponiert werden kann, die sich extrem aufheizen können, während die Körpertemperatur des Tieres kaum merklich steigt. Bei humanen MRT-Systemen gibt es daher eine gesetzlich vorgeschriebene Kontrolle der spezifischen Absorptionsrate SAR, die Messungen unterbricht, bzw. bestimmte Sequenzparameter gar nicht erst zulässt. Bei tierexperimentellen Systemen gibt es so eine Kontrolle bisher nicht.

6.4. Anästhesie und physiologisches Monitoring

Die Steuerung der Anästhesie und die Überwachung der Lebenserhaltungssysteme befinden sich außerhalb der MRT-Kabine. Druck, Fluss und die Mischung der medizinischen Gase werden manuell geregelt und der Gasstrom in einer Waschflasche befeuchtet. Das leichte Blubbern der Waschflasche dient zusätzlich als akustische und optische Kontrolle des Gasflusses. Danach wird der Gasstrom in dem Verdampfer Vapor 19.3 (Dräger) mit Isofluran versetzt und die Zusammensetzung des Anästhesiegases mit dem Gas-Analysator IRMA OR (PhaseIn, Schweden) gemessen. Damit können Sauerstoff (O_2), Lachgas (N_2O) und Kohlendioxid (CO_2) sowie die Anästhetika Isofluran und Halothan nachgewiesen werden. Stickstoff (N_2) kann nicht gemessen werden, kann aber durch Subtraktion der vorhandenen Gase von 100 % abgeschätzt werden. Die Nutzung des Gas-Analysators ist daher wichtig, als dass die Verdampfer außerhalb der regelmäßigen Kalibrierung große Ungenauigkeiten von über einem Prozentpunkt (z. B. 3 % statt 2 % Isofluran) vorweisen können.

Die Temperatur des Tieres wird rektal über den Widerstandswert eines hochfrequenzgeschirmten PT100-Temperatursensors mit Dreileitertechnik gemessen und an den Temperaturcontroller sowie anschließend an die Physiologie-Einheit übergeben. Die Atmung wird über einen elastischen Atem-Druckballon (Graseby, Smiths Group, UK) unter dem Rumpf des Tieres detektiert, der die Atembewegungen des Tieres in Form von Druckänderungen durch einen Schlauch weiterleitet. Außerhalb des Tierträgers wird die Änderung des Druckes von einem Transducer (B. Braun, Melsungen) in analoge Stromimpulse übersetzt. Die analogen Stromsignale des Transducers werden daraufhin in die Physiologie-Einheit geleitet und dort in analoge Spannungssignale übersetzt. Die Signale für Temperatur und Atmung werden in der Physiologie-Einheit von einem speziellen Analog-Digital-Wandler (ADC) an den Monitoring-PC übergeben. Dieser PC übernimmt zudem noch die Kommunikation mit dem Spektrometer, um die Stimulationsimpulse mit der fMRT-Messung zu synchronisieren. Um die Atmenkurve des Tieres für die Auswertung mit den MRT-Daten vergleichen zu können, wurden die Daten mit einem selbstgeschriebenen Makro unter DasyLab 9.0 fortlaufend angezeigt, analysiert und gespeichert. Dazu gehörten Name bzw. Nummer des Tieres, Zeitverlauf, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Wassertemperatur, Isoflurankonzentration und Domitor-Injektionen sowie das Stimulationsparadigma. Je nach Position des Atem-Druckballons unter dem Tier ist die Atemkurve mit der Druckänderung des Herzschlages überlagert. Aus der Kurve des Atem-Druckballons wurde allerdings ausschließlich die Atemfrequenz berechnet, die eine hinreichende Aussagekraft über den Status der Anästhesie liefert. Der Kohlendioxidgehalt im Blut wurde ausschließlich in einer Vorstudie gemessen. Dazu wurde das Tier an der Flanke rasiert und ein Kohlendioxidsensor der Firma Tina Radiometer (Kopenhagen) aufgeklebt, der die Kohlendioxid-Konzentration auf der Haut misst. Das System wurde ausschließlich für humane Anwendungen entwickelt und zeigt daher falsche Absolutwerte an. Die Messungen zeigten über die gesamte Messzeit konstante Kohlendioxid Werte an, so dass bei weiteren Messungen auf diese zeitaufwändige Prozedur verzichtet wurde. Die Nutzung eines Systems zur Messung

der Blutoxygenierung über einen Schwanzklipp stand nicht zur Verfügung. In späteren Messungen in der Arbeitsgruppe zeigte sich allerdings, dass die Blutoxygenierung bei ca. 90 % liegt.

6.5. Stimulationseinheit

Zur Stimulation der Vorderpfoten wird die modulare Physiologie-Einheit mit einer analogen Stimulationskarte (Eigenbau des MPI) verwendet. Stromstärke, Frequenz und Pulslänge können eingestellt werden. Die benötigte Spannung ist dabei auf 10 V bis 12 V beschränkt. Der Stimulationsimpuls, also das kurzzeitige Anlegen einer Spannung, wird durch eine grüne Blink-LED angezeigt. Zudem wird der Stromfluss überprüft und durch ein *klack*-Geräusch bestätigt. Es wurden Stimulationsimpulse mit einer Stromstärke von 1.5 mA, einer Länge von $0.3 \mu\text{s}$ und einer Frequenz von 6 Hz eingestellt. Die Stimulationskarte verfügt über je eine BNC-Buchse für Triggereingang, Stromimpulsausgang und Monitoringausgang. Zudem kann die Stimulation direkt über einen Schalter eingeschaltet werden. Der Stromimpulsausgang wird in eine Weicheneinheit gegeben, die die Stimulationsimpulse an die richtige Pfote leitet. Von der Weicheneinheit werden die Impulse zur Filterplatte der MRT-Kabine geleitet, dort mit einem Resonanztransformator (Pi-Filter) gefiltert und anschließend zum Tier weitergeleitet. Der Triggereingang der Weicheneinheit sowie der Triggereingang und der Monitoringausgang der Stimulationskarte werden mit dem Monitoring-PC über einen speziellen ADC verbunden. Dieser verwaltet das Stimulationsparadigma, die Triggersignale des Bruker-Rechners sowie Atem- und Herzschlag-Triggerung.

Für eine erfolgreichen Stimulation muss der Widerstand des Körpers deutlich unter $12 \text{ V} / 1.5 \text{ mA} = 8 \text{ k}\Omega$ liegen, wobei der Widerstand von trockener Haut bei dieser geringen Spannung $\geq 100 \text{ k}\Omega$ ist. Die Stimulationselektroden aus G30- oder G32-Nadelkanülen (0.25 mm bis 0.3 mm Außendurchmesser) werden daher im Bereich der Handteller unter die Haut geschoben. Dabei ist darauf zu achten, dass sich die Nadelspitzen unter der Haut nicht berühren und einen Abstand von mindestens 2 mm zueinander besitzen. Die Nadelelektroden können mit einem dünnen Streifen Klebeband befestigt werden, der um die Pfoten gewickelt wird. In diesen Studien wurden die Elektroden jedoch nicht befestigt, sondern durch vorsichtige Lage der Vorderpfoten unter dem Bauch des Tieres auf natürliche Weise fixiert. Sollte das *klack*-Geräusch der Stimulationskarte ausbleiben, so befinden sich die Elektroden nicht mehr in der Pfote, da das Tier die Pfote aufgrund der plötzlichen Stromimpulse schüttelt und die Elektroden dadurch herausgezogen werden.

Alle vier Pfoten können einzeln stimuliert werden, da an der Filterplatte vier BNC-Buchsen zur Verfügung stehen. Allerdings ist zu beachten, dass die vier Massen an der Filterplatte verbunden sind. So könnte ein Stromimpuls durch den Körper zu einer anderen Elektrode wandern und alle angeschlossenen Pfoten gleichzeitig stimulieren. Sollen z. B. zwei verschiedene Pfoten abwechselnd stimuliert werden, ohne in der MRT-Kabine die BNC-Kabel tauschen zu müssen, so dürfen nur die

Innenleiter der BNC-Buchsen an der Filterplatte angeschlossen werden, da sonst über die gemeinsame Masse beide Pfoten gleichzeitig stimuliert werden.

6.6. Mechanische Änderungen

Zur Durchführung der Experimente mussten einige Änderungen an beiden MRT-Systemen vorgenommen werden, die die Nutzung der Tierträger für fMRT-Versuche an beiden Systemen erlaubte. Diese Änderungen wurden in Zusammenarbeit mit der Firma medres (medres - medical research GmbH, Köln) sowie dem Elektroniker und dem Mechatroniker des Institutes durchgeführt. Die Bruker Tierträger des 11.7T verfügten bereits über eine Anästhesievorrichtung, die um eine Absaugung erweitert wurde. Dazu wurde eine Vakuumpumpe über unterdruckfeste Vakuumschläuche an die Tiervorbereitung und den Tierträger angeschlossen. Anfangs erfolgte die Temperierung über eine einzelne Wasserschlaufe in der Liegefläche bzw. im Bauchbereich des Tierträgers, die 30 Minuten Vorlaufzeit benötigte, um die Liegefläche auf eine Temperatur von ca. 37 °C zu erwärmen. Der Tierträger wurde daher um ein zusätzliches Wasserkissen erweitert, das von nun an auf dem Rücken des Tieres liegt und eine schnellere Temperierung in Kombination mit dem Temperaturcontroller zulässt. Der Tierträger verfügte außerdem über eine Fixierungsmöglichkeit für die Oberflächenspule und ein Schienensystem mit trapezförmiger Arretierung, die beide erhalten bleiben sollten. Die Länge des Tierträgers musste stark verkürzt werden, da er nicht für den kleinen Raum des 11.7T konzipiert war. Außerdem mussten diverse Kabel intern verlegt werden, die sonst an den Außenkanten Schaden genommen hätten. Um den original Bruker Tierträger nicht zu zerstören, wurden die zu ändernden Teile neu und modifiziert hergestellt. Dazu wurden ein Halterohr und eine Verbindungsplatte, die das Vorderteil mit dem Schienensystem verbinden, stark verkürzt neu gefertigt, da die alten Rohre und Platten keine Möglichkeit boten, weitere benötigte Komponenten zur Tierüberwachung zu installieren. Zudem wurden sie um selbstsperrende Wasserbuchsen, die ein zusätzliches Wasserkissen unterstützen und um Kanäle für Atemgas, Stimulation, Temperatursensor, Atemsensor, Flüssignarkose und Leerkkanäle erweitert. Atem-Druckballon, Temperatursensor, Stimulationskabel, Flüssignarkose und später auch Proben für Puls- und Blutsauerstoffmessungen konnten nun im Tierträger verlegt und jederzeit ausgewechselt werden. Für die Vergleichsstudien wurden diverse Adapter entwickelt, die es gestatteten, den modifizierten Bruker-Tierträger des 11.7T am 7.0T zu verwenden. Im späteren Verlauf wurde auch der Gradienten-Einsatz am 7.0T genutzt, der aufgrund des kleineren Durchmessers ausschließlich die modifizierten Tierträger des 11.7T unterstützte. Im Zuge dessen wurden neue Sende- und Empfangsspulen und der multimodale Tierträger MACU (Multimodal animal carrier unit) eingeführt, der im Institut auch für andere bildgebende Modalitäten eingesetzt wird. Nach dem Ende der Studien wurde das Arretiersystem ausgetauscht, um auch andere Tierträger und Phantomträger nutzen zu können. Alle in dieser Arbeit genutzten Tierträger, Spulen und mechanische Halterungen wurden erstmalig benutzt, aufeinander abgestimmt und optimiert,

dokumentiert und wurden danach im Routine-Betrieb eingesetzt.

6.7. MRT-Steuerungssoftware ParaVision

Das 11.7T wurde mit der MRT-Steuerungssoftware *ParaVision 4* geliefert, während die existierenden Systeme mit *ParaVision 3* installiert waren. Nach der Lieferung des neuen Systems wurde auch auf allen anderen bestehenden Systemen *ParaVision 4* installiert. Dieses verfügt über eine verbesserte EPI-Rekonstruktion, die für die fMRT-Aufnahmen von großer Bedeutung sind. *ParaVision 4.0* unterstützt die neue 4SC nur für einige Sequenzen, aber nicht für EPI. Um Zugriff auf eine frühe Version von *ParaVision 5* zu haben, das nun auch EPI für 4SC unterstützt, wurde eine Beteiligung an der externen Betatestphase von *ParaVision 5* abgeschlossen. Somit stand *ParaVision 5* am 11.7T zur Verfügung. *ParaVision 5* unterstützt sowohl den Modus zur einfachen Kombination der Spulenintensitäten nach der Quadratsummen-Methode für erhöhtes SNR als auch die parallele Bildgebung mit GRAPPA (Griswold u. a., 2002) zur Beschleunigung der Messzeit. *ParaVision 5* wurde nur für die Experimente mit der 4SC benutzt. Im Anschluss an die Experimente wurden die genutzten Sequenzen und Parameter auf *ParaVision 5* übertragen, getestet und *ParaVision 5* für alle Benutzer bereitgestellt.

7. fMRT-Auswertung

In diesem Kapitel wird die Auswertung der fMRT-Daten beschrieben. Zunächst wird auf die Berechnung des BOLD-Kontrastes mit dem Programm *Stimulate* eingegangen, mit dem die Daten dieser Arbeit analysiert wurden. Anschließend wird die Notwendigkeit der Bewegungskorrektur erklärt, die mit dem Programm *FSL* durchgeführt wurde.

7.1. Berechnung des BOLD-Kontrastes

Die fMRT-Daten wurden mit dem Programm *Stimulate*¹ (Strupp, 1996) ausgewertet, das zu Beginn der Studien im Labor die bevorzugte Software für fMRT-Auswertungen gewesen ist. Ein Vorteil von *Stimulate* ist eine einfache Installation und Nutzung, die es ermöglicht, das BOLD-Signal direkt nach der fMRT-Aufnahme darzustellen und den BOLD-Kontrast zu ermitteln. Ein Nachteil liegt darin, dass keine Möglichkeit einer Stapelverarbeitung besteht und alle Daten im Falle einer Neuanalyse einzeln neu bearbeitet werden müssen.

Die Analyse der fMRT-Daten soll hier nun beschrieben werden. Zuerst wird für jeden Pixel der fMRT-Datenreihe die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der sich die Signalintensität im Zeitverlauf aufgrund der Stimulation verändert hat. Die Berechnung erfolgt über die statistische Methode des Student's t-Tests, der die gemessene Signalintensität mit dem eingegebenen Stimulationsparadigma vergleicht. Das Stimulationsparadigma wird dabei als einfaches Blockdiagramm eingegeben, das der Anzahl der Aufnahmen und dem Stimulationsparadigma entspricht. Der Begriff Blockdiagramm stammt aus der Kombinatorik und beschreibt eine (sich wiederholende) endliche Folge endlicher Werte, in diesem Fall 6 Ruheblöcke von je 15 Aufnahmen und 5 Stimulationsblöcke von je 5 Aufnahmen. Im Blockdiagramm entspricht dies 115 Aufnahmen mit dem Wert 1 (Stimulation) oder 0 (Ruhe; keine Stimulation). Zur weiteren Auswertung muss nun ein Vertrauensniveau festgelegt werden, das Pixel mit Wahrscheinlichkeitswerten unterhalb dieses Niveaus verwirft. In diesen Studien wurden ein Vertrauensniveau (confidence level) von 99 % gewählt (p-Wert 0.01), während alle anderen Pixel verworfen wurden. Die verbleibenden Pixel befinden sich überwiegend als zusammenhängendes Muster in der erwarteten Region im somatosensorischen Kortex S1FL. Die restlichen verbleibenden Pixel liegen gleichverteilt innerhalb und außerhalb des Gehirns und werden als Rauschen definiert.

¹Stimulate Homepage, <https://www.cmrr.umn.edu/stimulate/>

Es wird nun ein Clusteralgorithmus angewandt, der das größte zusammenhängende Cluster von Pixel identifiziert und gemeinsame Clusterparameter dieses Clusters berechnet. Clusteralgorithmen verschiedenster Form erfreuen sich in der Biologie und Informatik großer Beliebtheit. Es wurde hier die einfachste Form eines hierarchischen distanzbasierten Clusteralgorithmus angewendet, der bereits im Programm Stimulate implementiert war. Dabei sucht der Clusteralgorithmus nach zusammenhängenden Strukturen in den aktivierten Pixeln und verwirft einzeln auftauchende und verstreute Pixel. Der Clusteralgorithmus arbeitet in zwei oder drei Dimensionen. Aufgrund der hohen 2D-Auflösung im Vergleich zur dicken Schicht wurde daher eine 2D-Analyse ausgewählt. Zudem kann die Reichweite in 2D zwischen ausschließlich direkten Nachbarn (4 Nachbarn) und zusätzlich diagonalen Nachbarn (8 Nachbarn) ausgewählt werden. Es wurden ausschließlich direkte Nachbarn für die Analyse zugelassen, da damit zusammenhängende und geschlossene Cluster erzielt wurden. Bei der Wahl von zusätzlichen diagonalen Nachbarn besteht die erhöhte Gefahr einer Vergrößerung des Clusters durch benachbarte Rauschpixel. Zudem wurde eine Mindestgröße von drei Pixeln für ein Cluster gefordert. Der Clusteralgorithmus detektiert in allen Fällen das größte Cluster in der erwarteten Region im somatosensorischen Kortex S1FL.

Als Anzeigewert der Pixel im Cluster dient die prozentuale Veränderung der Signalintensität zwischen Stimulation und Ruhephase. Diese wird aus der fMRT-Datenreihe mit $5 \cdot 5 = 25$ Aufnahmen der Stimulation und $6 \cdot 15 = 90$ Aufnahmen der Ruhephasen berechnet, wobei einige wenige Datenpunkte aufgrund der zeitlichen Dilatation des BOLD-Effektes gegenüber der Stimulation ausgeschlossen wurden. Dieser berechnete Wert der Pixel wird BOLD-Kontrast genannt. Die Werte des BOLD-Kontrastes liegen in den Studien dieser Arbeit zwischen 1 % bis 5 %.

In den Pixeln des Clusters wird dann der BOLD-Kontrast als farbige Überlagerung auf den originalen MRT-Aufnahmen angezeigt. Diese Darstellung wird Karte des BOLD-Kontrastes genannt. Das BOLD-Signal, also der Zeitverlauf des Signals der fMRT-Datenreihe, kann bereits zu Beginn der Analyse für jeden einzelne Pixel oder gegen Ende der Analyse für den gesamten Cluster dargestellt und untersucht werden.

7.2. Bewegungskorrektur

Mit der Bewegungskorrektur *McFlirt* aus dem Programmpaket *FSL*² (Smith u. a., 2004) wurden einige fMRT-Daten korrigiert und mit unkorrigierten Daten verglichen. So wurde eine Bewegungskorrektur von weniger als 0.2 Pixel in *y*- und *z*-Richtung berechnet. Diese Korrekturen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Daher wurde in den Vergleichsstudien mit niedrig aufgelösten fMRT-Aufnahmen von 400 μm auf eine Bewegungskorrektur verzichtet. Bei den hochauflösten fMRT-Daten mit paralleler Bildgebung sind die Bewegungsartefakte deutlich stärker und müssen korrigiert werden. Ein Grund dafür sind höhere Auflösungen von bis zu 75 μm , durch größere Matrizen bzw. geringeres FOV, die nun auch Bewegun-

²fMRI Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>

gen von $100\text{ }\mu\text{m}$ darstellen, die vorher keinen Einfluss hatten. Hinzu kommen aber auch stärkere Vibrationen der Gradienten, mit mehr Wärmebildung im Gradienten- und Shimsystem, das zu Änderungen der Shimströme und somit Feldveränderungen führt. Diese Feldveränderung führen zu einem kontinuierlichen Verschieben der Resonanzfrequenz und damit zu einem Verschieben des Objektes im Bildausschnitt. Zusätzlich wurde ein leichter kontinuierlicher Frequenzdrift über die Zeit beobachtet, der zu einer kontinuierlichen Verschiebung der Daten führte und daher ebenfalls mit einer Bewegungskorrektur korrigiert werden musste.

FSL ist für die Auswertung von humanen fMRT-Daten optimiert, so dass zunächst eine Auswertung von präklinischen fMRT-Daten technisch nur sehr schwer möglich war und sich keine weiteren präklinischen Anwender finden ließen. Ein möglicher Weg um präklinische fMRT-Daten in *FSL* zu nutzen, ist das Ändern einiger größenkorrelierter Werte um den Faktor 10, um den unterschiedlichen Geometrien und Größenverhältnissen der Gehirne von Mensch und Tier zu genügen. Die Daten ließen sich anschließend gut korrigieren und prozessieren. FMRT-Datenreihen, die mit *McFlirt* auf Bewegung korrigiert und co-registriert wurden, zeigten anschließend keine Bewegungsartefakte mehr.

7.3. Ausblick und Grenzen

fMRT ist eine stetig wachsende Wissenschaft, die neue Methoden und Techniken entwickelt, um immer aussagekräftigere Theorien von der Funktion und Vernetzung des Gehirns zu erforschen. Diese neuen Methoden, Programme und Erkenntnisse ermöglichen heutzutage bessere und komfortablere Analysen, als die in dieser Arbeit benutzten und beschriebenen. Das gilt unter anderem für die Stapelverarbeitung der Auswertung, für Bewegungskorrekturen, für komplexere hämodynamische Modelle sowie für die Verknüpfung von Hirnarealen. Diese Verbesserungen wirkten sich in den letzten Jahren sehr positiv auf Aufnahmen mit höherer Auflösung, auf Ruhezustands-fMRT und DTI-Untersuchungen aus. Die hier beschriebene Methode der Sedierung, die verwendeten MRT-Systeme und die Fragestellung nach dem stetig steigendem BOLD-Kontrast mit magnetischer Feldstärke sind aber weiterhin ein aktueller und zentraler Bestandteil der Forschung. Die hier untersuchte neuronale Aktivität durch Vorderpfoten-Stimulation sowie der Einfluss der magnetischen Feldstärke als auch der Einfluss der Auflösung der fMRT-Aufnahmen auf die Clusterparameter der berechneten Aktivierung kann weiterhin exzellent mit den hier beschriebenen Methoden untersucht und analysiert werden.

Teil IV.

ERGEBNISSE

8. Einfluss der MRT- und Stimulationsparameter auf das BOLD-Signal

Für erfolgreiche und optimierte Untersuchungen des BOLD-Signals bei 11.7 Tesla ist es zunächst wichtig, die unterschiedlichen Sequenz-, Relaxations-, und Stimulationsparameter durch Messungen an Phantom und Tier auf ihren Einfluss auf fMRT-Aufnahmen und auf den BOLD-Kontrast zu untersuchen. Dabei wird ermittelt, ob Parameter gefunden werden, die ein gutes und reproduzierbares BOLD-Signal liefern, das an den beiden Systemen, 7.0 Tesla und 11.7 Tesla, gemessen werden kann. Durch die Optimierung dieser Parameter ist es im Anschluss möglich, einen Feldvergleich des BOLD-Kontrastes zwischen 7.0 und 11.7 Tesla durchzuführen, siehe Kapitel 9. Die physiologischen Anforderungen der Tiere sowie Regeln für gute wissenschaftliche Praxis erfordern dabei einige mechanische Umbauten.

8.1. Voruntersuchungen

Nach den erfolgreichen Vorbereitungen wurde folgende Studien durchgeführt: Die erste Studie führt einen Vergleichstest zwischen 7.0 und 11.7 Tesla mit SE-EPI-Aufnahmen durch, um die Auswirkungen der unterschiedlichen Relaxationszeiten und des damit verbundenen Kontrastes in-vivo zu untersuchen und daraus auf einen Gewinn bei höheren Feldstärken zu schließen, siehe Kapitel 9. Nach Beendigung der Studie und Installation der Shim-Heizung wurde eine Studie durchgeführt, die die höhere Feldstärke und bessere Elektronik des 11.7 Tesla ausnutzt und EPI-Messungen bei dieser Feldstärke optimiert. Nach der Installation der neuen Mehrkanalspulen und der Software für Parallelbildgebung erfolgte dann eine Studie zu höheren räumlichen Auflösungen und zur optimalen Nutzung der Mehrkanalspulen, siehe Kapitel 10.

8.1.1. Phantom-Untersuchungen

Phantom-Untersuchungen eignen sich, um vor dem Tierexperiment die meisten Funktionen zu testen und zu bewerten und frühzeitig Fehler zu finden und zu beseitigen. Dazu gehören mechanische Komponenten, wie Tierliegen und Oberflächenspulen, elektrische Komponenten, wie Gradient, Hochfrequenzsystem und Sequenzparameter sowie physikalische Komponenten, wie SNR, Relaxationszeiten und Kontrast. Die Phantom-Untersuchungen am 11.7 Tesla-System wurden vor der Auslieferung

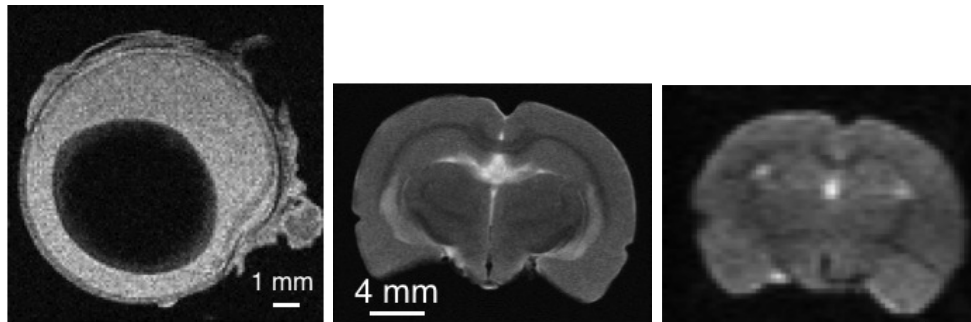


Abbildung 8.1.: MRT-Aufnahme von einem Auge (FLASH, $62 \cdot 62 \cdot 250 \mu\text{m}^3$, links) und dem Gehirn einer Ratte (FLASH, $62 \cdot 62 \cdot 1000 \mu\text{m}^3$, mitte). EPI-Aufnahme derselben Schicht ($250 \cdot 250 \cdot 1000 \mu\text{m}^3$, rechts).

des Systems nach Köln bei Bruker BioSpin in Ettlingen am ersten kommerziell erhältlichen System durchgeführt. Die Phantom-Untersuchungen am 7.0 Tesla-System fanden dagegen in Köln statt.

Alle für fMRT-Untersuchungen benötigten Sequenzen wurden getestet und Parameter, Signal und Kontrast zwischen den beiden System verglichen. Das 11.7T zeigte ein deutlich höheres SNR gegenüber dem 7.0T, wie bereits in Tabelle 6.2 in Abschnitt 6.2 gezeigt wurde. Die unterschiedlichen Werte entsprechend den Erwartungen und können gut durch Größe der Spulen, Feldstärke, Typ und Aufbau der Spulen erklärt werden.

Gewebeübergänge erzeugen bei höheren Feldstärken größere Suszeptibilitätsgradienten, die zu stärkeren Verzerrungen und Signalverlust führen können. Daher ist das Shimsystem und die automatische Einstellung des Shimsystems für die Magnetfeldhomogenität bei höheren Feldstärken von starker Bedeutung. In der Vergangenheit mussten zudem die Shimströme teilweise manuell nachgestellt werden, um die Verzerrungen der EPI-Aufnahmen zu kompensieren. Zum Test des Shim wurde ein Auge und das Gehirn einer Ratte in Fomblin-Öl¹ verwendet, siehe Abbildung 8.1. Da die Organe sehr klein sind (Durchmesser des Auges $\leq 1 \text{ cm}$), und hinreichend Struktur und Kontrast bieten, konnten die Bildqualität und das Verhalten der Gradienten bei sehr hohen Auflösungen getestet werden. Die automatische Einstellung des Shimsystems funktioniert bei allen Phantomen unterschiedlicher Größen und resultiert in nahezu verzerrungsfreie Aufnahmen.

Des Weiteren wurde ein spezielles Kontrastphantom angefertigt und untersucht, um Ergebnisse über den Kontrast bei unterschiedlichen Feldstärken zu erhalten, siehe Abbildung 8.2. Die drei Zonen repräsentierten gesundes Gehirngewebe, durch Schlaganfall geschädigtes Gehirngewebe (Läsion) und Muskelgewebe im Kopfbereich. Durch unterschiedliche chemische Zusammensetzungen von 20 mg (Läsion), 100 mg (Gehirn), 300 mg (Muskel) Agar in 10 ml 0.9 %-NaCl-Lösung sowie 0.05 mM Mangan konnten die T_1 -, T_2 und T_2^* -Werte der repräsentierten Gewebe bei 7.0 Tesla

¹Perfluorpolyether (PFPE) ohne Wasserstoff ist zu 100 % unsichtbar in MRT-Aufnahmen.

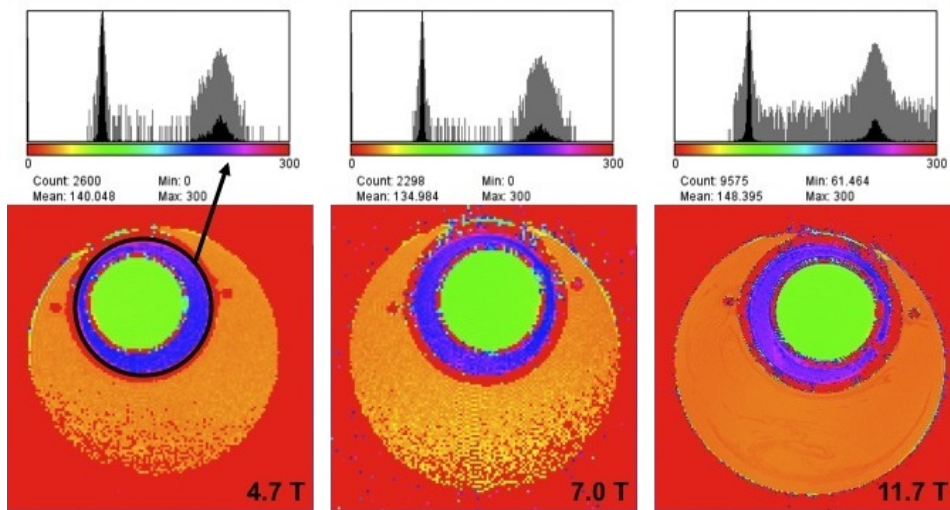


Abbildung 8.2.: T_2 -Karte (unten) und Histogramm der Farbverteilung der inneren zwei Zonen (oben) des Kontrast-Phantoms für 4.7, 7.0 und 11.7 Tesla.

realisiert werden. Es wurden Relaxationskarten von T_1 , T_2 und T_2^* erstellt und mit den entsprechenden Karten bei 11.7 Tesla verglichen. Die errechneten T_1 -Werte und T_2 -Werte des Kontrastphantoms weichen allerdings zu stark von den später aufgezeichneten Werten im Tier ab und wurde daher nicht mit aufgenommen. Allerdings wurde bei diesen Messungen ein Fehler in der MSME-Sequenz für T_2 -Karten gefunden, der nach Diskussion mit Bruker und der Einspielung eines Updates repariert wurde.

Zudem wurden weitere Neuerungen wie digitale Filter, Navigatorpulse, 3D-EPI-Sequenz, FISP-Sequenzen und spirale Datennahme getestet. Digitale Filter erlauben ein FOV, das in Frequenzkodierichtung kleiner ist als das Objekt, ohne Einfaltungen zu erhalten. Navigatorpulse helfen bei EPI-Aufnahmen mit Mehrfachanregung bei der Rekonstruktion. Beide Effekte hatten keinerlei negativen Effekt auf Parameter oder Bildqualität und wurden daher im späteren Verlauf in-vivo getestet. Die neuartigen Techniken der 3D-EPI, FISP-Sequenzen und spirale Datennahme waren ebenfalls erstmals nutzbar, wurden aber aus folgenden Gründen verworfen. 3D-Sequenzen eignen sich für Aufnahmen des gesamten Gehirns, während bei fMRT-Untersuchungen mit Vorderpfotenstimulation nur ein Bereich von max. 10 mm in z -Richtung aufgenommen werden muss. 3D-EPI-Aufnahmen führen in diesem Fall zu langen Messzeiten bzw. niedrigem SNR. Die FISP-Sequenz zeigte in den meisten Fällen typische Interferenzstreifen und lag bei der Bestimmung der Relaxationsparameter deutlich neben den anderen Sequenzen. Spirale Datennahme wurde nicht genutzt, da die Trajektorie sehr stark von der Spirale abwich, sich im k -Raum überkreuzte und Verschmierungsartefakte erzeugte. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Phantomuntersuchungen in Bezug auf SNR, Kontrast und Verhalten des Gesamt-

systems wurde entschieden, einen Aufbau für fMRT-Messungen für das 11.7 Tesla-System in Köln zu entwickeln, vorzubereiten und anschließend fMRT-Aufnahmen durchzuführen.

8.1.2. Mechanische Erweiterungen

Die Temperierung des mitgelieferten Tierträgers erfolgte ursprünglich über eine einzelne Wasserschleife mit geringem Innendurchmesser in der Liegefläche des Tierträgers. Diese ist sehr träge bei Temperaturänderungen und benötigt zudem 30 Minuten Vorlaufzeit, um die Liegefläche auf eine Temperatur von oberhalb 37°C zu erwärmen. Zudem wird bei fMRT-Untersuchungen eine Hygienebinde zwischen Liege und Tier gelegt, somit besteht kein Wärmekontakt mehr zwischen Tier und Liegefläche. Da der mitgelieferte Tierträger das Tier bei fMRT-Untersuchungen also nicht ausreichend temperieren kann, wurde der Tierträger um ein zusätzliches Temperierungskissen mit guter Wärmeankopplung und hohem Fluss erweitert, das auf dem Rücken des Tieres liegt und eine schnelle Temperierung zulässt. Daher musste eine Reihe mechanischer Veränderungen und Erweiterungen am Tierträger vorgenommen werden. Die meisten Bauteile wurden neu und modifiziert hergestellt, um den originalen Tierträger nicht zu zerstören. Die Länge des Halterohrs wurde stark verkürzt und es wurden diverse Kabel und Schläuche durch Bohrungen nach innen verlegt, da die Gefahr bestand, diese an den Kanten des Resonators abzuscheren. Das trapezförmige Schienensystem zur Arretierung musste aufgrund der Verkürzung durch ein neues und längeres Schienensystem ersetzt werden. Dieses Schienensystem wurde an beiden MRT-Systemen installiert und erlaubt die Nutzung der Tierträger an beiden Systemen.

Die im Rahmen dieser Arbeit genutzten Tierträger, Spulen und Schienensysteme sowie das 11.7T und die Stimulationseinheit wurden erstmalig im Labor aufgebaut, benutzt, optimiert, dokumentiert und danach im Routine-Betrieb eingesetzt. Das gesamte System wurden mit Schnellverschlüssen für das Gas- und Wassersystem versehen, so dass Komponenten schnell und bequem ausgetauscht werden konnten. Durch die Erweiterungen gelang es, ein fMRT-System aufzubauen, das eine vierstündige fMRT-Untersuchung mit weniger als 30 Minuten Vorbereitungszeit durch eine Person selbstständig betrieben werden konnte. Die Untersuchungen erwiesen sich als sehr stabil und reproduzierbar, eine Grundvoraussetzung für die folgenden Studien.

8.1.3. Anästhesieprotokoll

Das ursprüngliche Protokoll von Weber und Ramos-Cabrera Weber, Ramos-Cabrera, Wiedermann u. a., 2006 wurde nach Abschluss der ersten Studie leicht verändert, um mehr Messzeit in einer Anästhesie-Sitzung zu erhalten. So wurde der Bolus nun ebenfalls über den Injektionszugang gegeben. Dieser Injektionszugang ermöglicht jederzeit einen Wechsel von einer Standard- zu einer funktionellen MRT-Untersuchung. Der Wechsel kann auch innerhalb der Magnetbohrung erfolgen und muss nicht vor der Positionierung des Tieres im Magneten abgeschlossen sein. Dadurch kön-

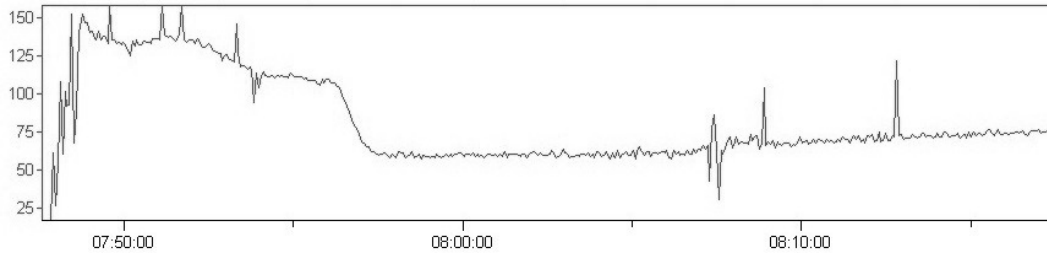


Abbildung 8.3.: Verlauf der Atemfrequenz einer Ratte innerhalb der ersten 30 Minuten der fMRT-Untersuchung. Nach Gabe des Bolus (ca. 7:55h) fällt die Atemkurve von 120 bpm auf 60-80 bpm. Zwischendurch wird die Isoflurgabe abgeschaltet. Ausreißer in der Atemkurve vor der Bolusgabe gehen auf den Experimentator zurück. Ausreißer nach der Bolusgabe sind auf die Reaktion des Tieres auf MRT-Geräusche und Stimulationspulse zurückzuführen.

nen Shim-Einstellungen und erste MRT-Aufnahmen vor der Bolusinjektion gemacht werden, während das Tier ein stabiles Niveau an Atemfrequenz erreicht. Während der Narkose-Übergangsphase reagiert das Tier allerdings sehr empfindlich auf Geräusche, wie z. B. Schalten der Gradienten. Die Übergangsphase sollte daher nicht für lange, laute Messungen genutzt werden, da das Tier aus der Sedierung erwachen könnte. Sie kann aber z. B. für Optimierungen am Shim-System genutzt werden, die sehr zeitaufwändig sind. Durch diese Veränderungen im Protokoll lässt sich die vorhandene Messzeit besser ausnutzen, so dass erste fMRT-Aufnahmen bereits 20 Minuten nach dem Einleiten der Initialnarkose gestartet werden können und nicht erst nach 60 Minuten. Außerdem ist es dann möglich, Stimulations-fMRT und resting-state-fMRT unter der Übergangsphase zu untersuchen.

8.1.4. In-vivo Signal-Rausch-Verhältnis

Nachdem das 11.7 Tesla-System vollständig installiert wurde und für fMRT-Aufnahmen ausgerüstet wurde, wurden in-vivo-SNR-Messungen durchgeführt und die beiden Systeme miteinander verglichen. Aus den T_2 -gewichteten MSME-Aufnahmen zur Messung der T_2 -Karten bei 7.0 und 11.7 Tesla wurde jeweils das SNR im Gehirn bestimmt. Für den Signalwert des volumen-normalisierten Bild-SNRs wurde ein ROI innerhalb des Gehirns bestimmt. Für den Rauschwert wurden vier viereckige ROIs in die Ecken der Aufnahme gelegt, wobei darauf geachtet wurde, dass leichte Ghosting-Artefakte nicht in das ROI fielen. Das volumen-normalisierte Bild-SNR der MSME-Aufnahmen betrug $SNR/mm^3 = 913 \pm 63$ beim 11.7 Tesla-System und $SNR/mm^3 = 514 \pm 95$ beim 7.0 Tesla-System. Dies bedeutet einen SNR-Anstieg von 78 % bei SE-Aufnahmen. Der theoretische Anstieg aufgrund der Feldstärke beträgt $500 \text{ MHz}/300 \text{ MHz} = 1.67$, also +67 %, da das SNR linear mit der Feldstärke ansteigt. Aufgrund der beiden Spulenelemente der Quadratur-Oberflächenspule soll-

te das SNR um weitere 30 % steigen, wenn die Spulen an beiden Systemen gleich groß sind. Da die Oberflächenspule bei 11.7 Tesla einen größeren Durchmesser besitzt, fällt der Anstieg des SNR um $36\text{ mm}/30\text{ mm} = 1.2$, also um 20 %, sodass der reale Anstieg aufgrund der Spulen ca. 10 % ausmacht. Der Zuwachs an in-vivo-SNR mit der MSME-Sequenz von 78 % kann somit erklärt werden. Er fällt allerdings deutlich geringer aus, als nach Tabelle 6.2 in Abschnitt 6.2 zu erwarten wäre. Hier zeigt sich, dass Phantom-Experimente nicht ohne Weiteres auf in-vivo-Untersuchungen übertragen werden können und dass Unterschiede von Phantom zu Tier, wie z. B. die Beladung, Entfernung zur Oberflächenspule und Verwendung von unterschiedlichen Anregungsspulen einen großen Einfluss haben können. Neben dem in-vivo-SNR der MSME-Aufnahmen wurde auch das in-vivo-SNR der SE-EPI-Aufnahmen bestimmt. Das volumen-normalisierte Bild-SNR der SE-EPI-Aufnahmen betrug $SNR/mm^3 = 193 \pm 56$ beim 11.7 Tesla-System und $SNR/mm^3 = 110 \pm 34$ beim 7.0 Tesla-System. Dadurch ergibt sich ein Anstieg von 75 %, der in Übereinstimmung mit den Resultaten der MSME-Aufnahmen ist. Aufgrund von Überfaltungsartefakten in den SE-EPI-Aufnahmen außerhalb des Gehirns musste ein sehr kleiner Bereich für das Rausch-ROI gewählt werden, so dass der Fehler des SNR deutlich ansteigt.

Das durchschnittliche zeitliche Signal-Rausch-Verhältnis tSNR wurde in der nicht-aktivierten Seite des Kortex in den SE-EPI-Aufnahmen gemessen. Es betrug 57 ± 10 beim 11.7 Tesla-System und 43 ± 9 beim 7.0 Tesla-System. Daraus berechnet sich ein Anstieg von zeitlichem SNR von 33 % aufgrund der Feldstärke, der deutlich unter dem Gewinn an Bild-SNR von 78 % liegt. Das Verhältnis von tSNR zu SNR entspricht den Ergebnissen zu unseren Studien über die Charakteristik von physiologischem Rauschen von fMRT-Untersuchungen bei unterschiedlichen Auflösungen (Kalthoff, Seehafer u. a., 2011).

8.1.5. Relaxationszeiten

Die Kenntnis der Relaxationszeiten ist wichtig für die Wahl der Echozeit TE und der Repetitionszeit TR . Die longitudinale Relaxationszeit T_1 des Gewebes im Rattenhirn verlängert sich mit steigender Feldstärken und ist daher unterschiedlich für 7.0 und 11.7 Tesla. T_1 von Gehirngewebe wurde mit den Sequenzen Inversion-Recovery-FLASH und RARE-VTR mit variablen TR -Werte gemessen. T_1 und ergab im Mittel $T_1 = 2.0 \pm 0.1\text{ s}$ bei 11.7 Tesla und $T_1 = 1.7 \pm 0.1\text{ s}$ bei 7.0 Tesla. Diese Ergebnisse stimmen mit Messungen von de Graaf überein (Graaf u. a., 2006), der auf $T_1(4.0T) = 1.29 \pm 0.08\text{ s}$, $T_1(9.4T) = 1.95 \pm 0.05\text{ s}$ und $T_1(11.7T) = 2.07 \pm 0.10\text{ s}$ für den zerebralen Kortex bei 4.0, 9.4 und 11.7 Tesla kommt.

T_2 und T_2^* des Gewebes im Rattenhirn wurden mit MSME- und MGE-Sequenzen gemessen, siehe Abbildung 8.4. T_2 -Karten zeigen eine gute Homogenität und eine anatomisch korrekte Darstellung über das gesamte Gehirn. T_2^* -Karten zeigen einen starken Abfall der Relaxationszeiten an den Grenzflächen durch Kanten-Artefakte, wie z. B. zwischen Gehirn und Knochen und einen zusätzlichen Abfall medial-distal im Kortex. Bei 7.0 Tesla betragen die Relaxationszeiten $T_2 = 40 - 50\text{ ms}$ und $T_2^* =$

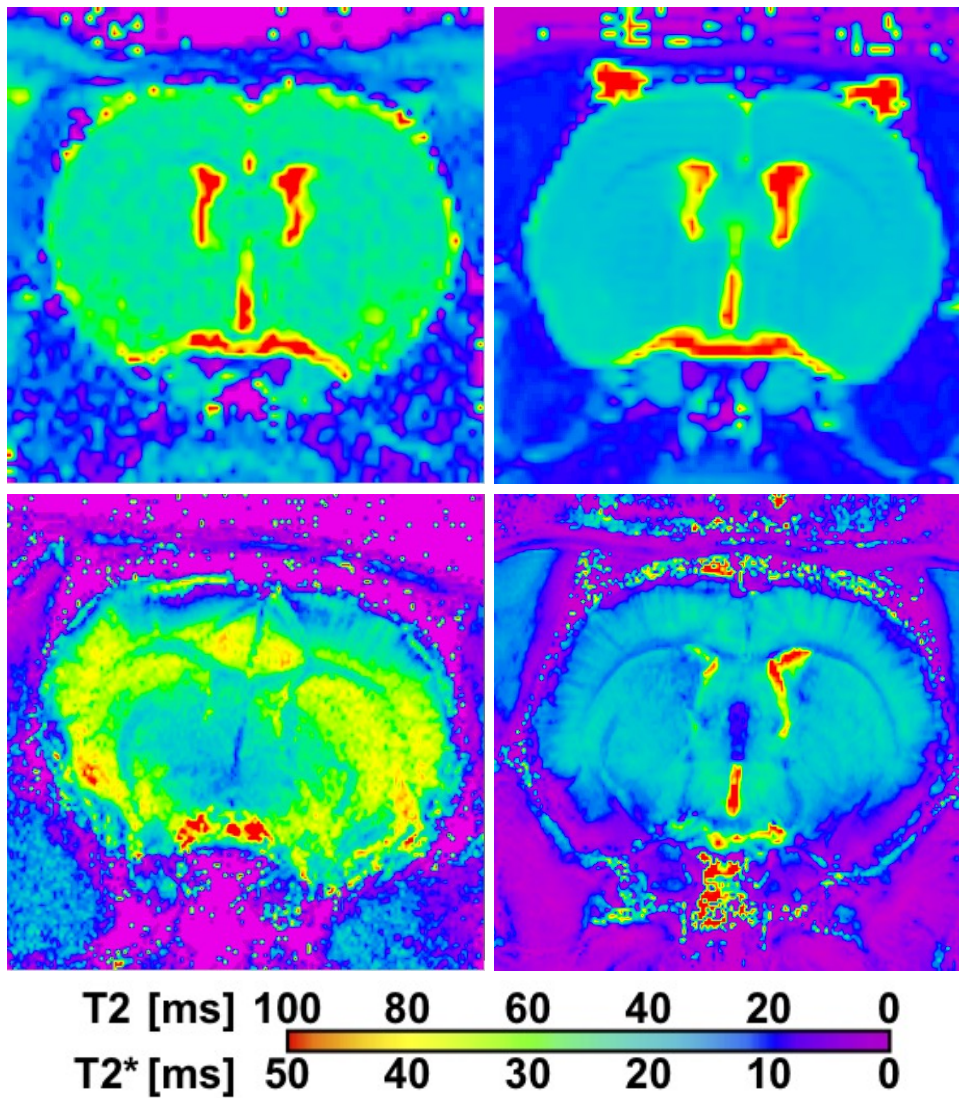


Abbildung 8.4.: T_2 -Karten (oben) und T_2^* -Karten (unten) bei 7.0 Tesla (links) und 11.7 Tesla (rechts). T_2 -Karten sind von 0 bis 100 ms skaliert und zeigen eine gute Homogenität und anatomisch korrekte Darstellung. T_2^* -Karten sind von 0 bis 50 ms skaliert und zeigen einen deutlichen T_2^* -Abfall und starke Verzerrungen an den Grenzflächen.

20 – 30 ms, bei 11.7 Tesla betragen die Relaxationszeiten $T_2 = 30 - 40$ ms und $T_2^* = 10 - 20$ ms. Beide Relaxationszeiten verkürzen sich mit der Feldstärke um jeweils rund 10 ms. Der Unterschied zwischen T_2 und T_2^* beträgt jeweils rund 20 ms, bzw. T_2 ist ungefähr doppelt so lang wie T_2^* , siehe Farbskalierung in Abbildung 8.4.

Für die Bestimmung der Relaxationszeiten in den relevanten Regionen Corpus Callosum (CC), primärer somatosensorischer Kortex S1FL (S1FL) sowie Graue Materie (GM) wurden ROIs im zentralen Bereich der Regionen und im sicherem Abstand von Kanten-Artefakten platziert. Die T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten dieser Regionen sind in Tabelle 8.1 eingetragen und werden mit denen aus der Literatur verglichen, siehe Tabelle 8.2. Auch hier gilt die oben beschriebene Näherung, dass T_2 ungefähr doppelt so lang wie T_2^* ist. Die T_2 -Relaxationszeiten bei 11.7 Tesla stimmen

Tabelle 8.1.: T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten in Millisekunden für unterschiedliche Regionen im Rattengehirn.

Feldstärke	7.0 T		11.7 T		(11.7 T / 7.0 T)	
	T_2	T_2^*	T_2	T_2^*	T_2	T_2^*
	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]
Corpus callosum	40 ± 4	25 ± 3	33 ± 1	14 ± 2	0.73	0.83
Kortex, S1FL	49 ± 3	23 ± 3	36 ± 2	19 ± 3	0.62	0.56
Graue Materie	50 ± 6	26 ± 9	38 ± 4	17 ± 4	0.76	0.65

gut mit den Daten von de Graaf überein (Graaf u. a., 2006). Die T_2 -Relaxationszeiten bei 7.0 Tesla stimmen zudem zwischen denen von 9.4 Tesla und 4.0 Tesla überein.

Tabelle 8.2.: T_2 -Relaxationszeiten bei unterschiedlichen Feldstärken für unterschiedliche Regionen im Rattengehirn, nach (Graaf u. a., 2006).

Feldstärke	4.0 T	7.0 T	11.7 T
	[ms]	[ms]	[ms]
Corpus callosum	57.9 ± 1.6	35.8 ± 1.2	30.7 ± 1.0
Kortex, S1FL	65.2 ± 2.4	42.1 ± 1.2	36.2 ± 1.0
Graue Materie	65.3 ± 2.0	41.7 ± 1.6	37.3 ± 2.3

Die T_2 -Relaxationszeiten bei 11.7 Tesla stimmen gut mit den Daten von Keilholz überein ($T_2(CC@11.7T) = 38$ ms) (Keilholz u. a., 2006).

Die T_2^* -Relaxationszeiten bei 11.7 Tesla stimmen ebenfalls gut mit den Daten von Uludag überein (Uludag u. a., 2009), der bei 11.7 Tesla eine Relaxationsrate $R_2^* = 1/T_2^* = 54$ 1/s, also ungefähr $T_2^*(@11.7T) = 19$ ms).

8.2. Einfluss verschiedener Parameter auf das BOLD-Signal

Die kürzeren transversalen Relaxationszeiten und die längeren longitudinalen Relaxationszeiten bei 11.7 Tesla können das SNR von MRT-Aufnahmen stark reduzieren

und den Gewinn an SNR durch Feldstärke und Spulenqualität zunichte machen. Daher müssen die EPI-Sequenzparameter für fMRT-Aufnahmen angepasst werden, um einen Kompromiss zwischen Signal, Kontrast und physiologischen Anforderungen zu finden.

8.2.1. EPI-Sequenzparameter

Der Einfluss der Repetitionszeiten TR auf die Qualität der EPI-Aufnahmen und auf die anschließende Berechnung des BOLD-Effektes wurde mit den Werten $TR = 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000$ ms gemessen und analysiert. Das zeitliche Signal-Rausch-Verhältnis (tSNR), das die zeitliche Standardabweichung des Signals innerhalb eines ROIs in der S1FL-Region beschreibt sowie das zeitliche Kontrast-Rausch-Verhältnis tCNR, das die zeitliche Standardabweichung des Kontrastes zwischen S1FL und Corpus Callosum innerhalb eines ROIs in der S1FL-Region beschreibt, wurden über eine Reihe von 115 Wiederholungen gemessen, siehe Abbildung 8.5. Dabei wurden drei unterschiedliche ROIs innerhalb der S1FL-Region gemessen, wie es auch in den drei unterschiedlichen SE-EPI-Kurve dargestellt wird. Im Vergleich dazu wurde die Mehrkanalspule aufgeführt, die ein deutlich höheres Rauschen hat und erst im späteren Verlauf zu Verfügung stand.

Bei niedrigen Werten von TR ist das Signal deutlich schwächer und das SNR daher größer. Dafür stehen bei gleicher Zeit mehr Datenpunkte des BOLD-Signals zur Verfügung. Bei einem hohen Wert von TR ist das Signal höher und zeigt so weniger Rauschen, allerdings stehen dann weniger Datenpunkte zu Verfügung.

Das Signal-Rausch-Verhältnis erreichte bei $TR = 3$ s das Minimum, daher wurde dieser Wert für die anschließenden EPI-Messungen ausgewählt, die ein niedrigeres SNR und tSNR benötigen, um den BOLD-Effekt von nur einigen wenigen %-Punkten nachweisen zu können. Der optimale TR -Wert für EPI-Messungen wurde im späteren Verlauf anhand des BOLD-Kontrastes erneut überprüft. Das in den anschließenden Studien verwendete TR von 3 s ist ein Kompromiss aus hoher Intensität, hohem SNR, niedrigem lokalem und zeitlichem Rauschen auf der einen Seite und der Notwendigkeit einer adäquaten zeitlichen Auflösung für das ausgewählte Paradigma innerhalb einer Messung von weniger als 6 Minuten auf der anderen Seite. Zudem kann eine hohe Gradientennutzung, z. B. durch zu kurze TR zu einer Überhitzung und sogar zu dauerhaftem Ausfall der Gradientenspule führen, was auf jeden Fall vermieden werden muss.

Nach der Festlegung der Repetitionszeit TR wurde der Einfluss der Echozeiten TE durch Werte von $TE = 20, 23$ und 25 ms auf den BOLD-Kontrast getestet. Die Abbildungen 8.6 und 8.7 zeigen die alternierende Folge zweier Echozeiten anhand von drei Sitzungen, um die Schwankungen zwischen den einzelnen Messungen zu verdeutlichen. Die Schwankungen betreffen sowohl die Ergebnisse innerhalb einer Sitzung, als auch die Ergebnisse zwischen den Sitzungen. Die Werte für AVG (durchschnittlicher BOLD-Kontrast) und MAX (maximaler BOLD-Kontrast) lagen bei $TE = 25$ ms innerhalb der Sitzungen höher als bei $TE = 23$ ms oder $TE = 20$ ms, siehe Tabelle 8.3. Ein durchschnittlicher Gesamtwert für $TE = 25$ ms über die vier

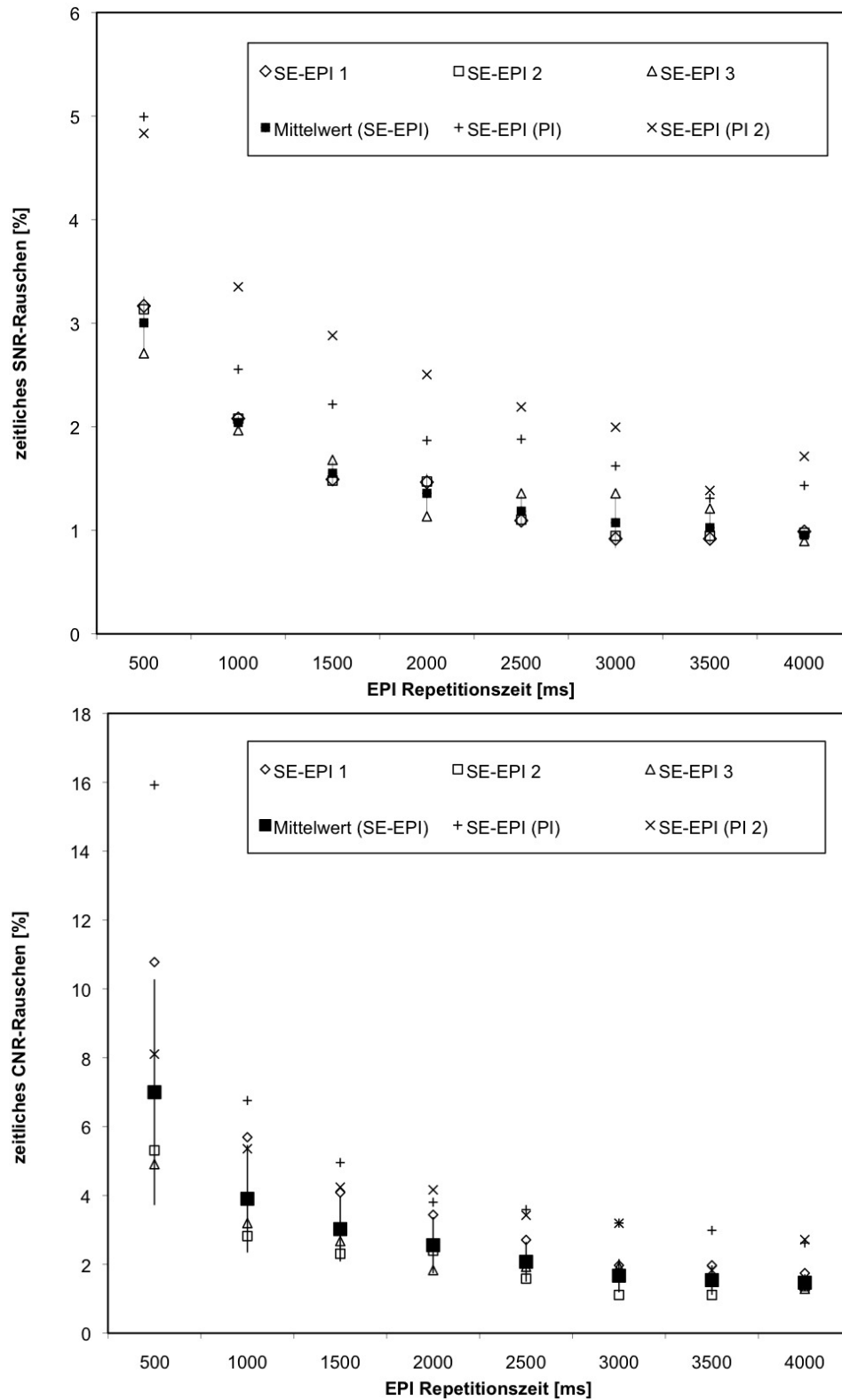


Abbildung 8.5.: Zeitliches tSNR (oben) und tCNR (unten) der SE-EPI-Sequenz bei verschiedenen TR in-vivo. SE-EPI mit Quadraturspule (Drei- und Vierecke) und mit Mehrkanalspule (Kreuze), dazu Mittelwert mit Standardabweichungen der drei Messungen mit Quadraturspule.

Sitzungen kann nicht gegeben werden und würde das Ergebnis verfälschen, da eine niedrige BOLD-Aktivierung in Sitzung 4 die Werte für 23 und 25 ms sehr stark reduzieren würde, nicht aber die Werte für 20 ms. Daher ist es überaus wichtig, bei den anschließenden Studien nur Vergleiche innerhalb einer Sitzung bzw. über große Tierzahlen zu ermitteln.

Tabelle 8.3.: Einfluss der Relaxationszeit TE auf den BOLD-Kontrast

Sitzung/Tier	1		2		3		4	
TE [ms]	20	25	20	25	23	25	23	25
BOLD AVG [%]	1.5	1.9	2.2	2.5	1.4	1.4	1.2	1.4
BOLD MAX [%]	3.2	4.1	4.9	5.5	2.9	2.8	1.3	1.8
Clustergröße CS	40	40	36	36	17	20	4	4

Die Einstellung der Sequenzparameter TE und TR hat einen großen Einfluss auf das BOLD-Signal, da ein kurzes TE zu einem höheren Signal führt, während ein langes TE zu einer höheren Gewichtung des BOLD-Effektes führt. Ein kurzes TR ermöglicht eine höhere zeitliche Auflösung bzw. eine größere Datenmenge zur Berechnung der BOLD-Signale, während ein längeres TR zu einem höheren Signal führen kann. Die Wahl von TR und TE hängt zudem von der benötigten räumlichen und zeitlichen Auflösung ab.

Bei der Studie zur Abhängigkeit des BOLD-Signals von der magnetischen Feldstärke wurde die Auflösung bewusst niedrig gehalten, um Aufnahmen mit ausreichend gutem SNR bei 7.0 Tesla zu erreichen. Bei der Studie zur Abhängigkeit des BOLD-Signals von der räumlichen Auflösung musste die Echozeit teilweise verlängert werden, bzw. das Echozentrum verschoben werden, um die langen Auslesezeiten zu erreichen.

Die Schichtdicke wurde auf 2 mm festgelegt, da dicke Schichten ein hohes SNR ermöglichen und eine bessere Auflösung der Schichten keinen Vorteil bei der Berechnung des BOLD-Kontrastes bringt, außer durch Partialvolumen-Effekte.

Abhängig vom FOV mussten Saturierungsbänder zur Unterdrückung von Signalen außerhalb des Gehirns gesetzt werden. In einigen wenigen Fällen funktionierte die Unterdrückung nicht und starke Einfaltungen führten zu Ausschluss der Daten. Einige der EPI-Aufnahmen zeigten starke Einfaltungs- bzw. Ghosting-Artefakte, die durch das Makro *fRecoSave*, das eine neue Rekonstruktion unter veränderten Parametern durchführt, größtenteils entfernt werden konnten. In einigen wenigen Fällen wiesen die Daten auch nach der Ausführung des Makros starke Einfaltungen auf und konnten nicht für die Analyse herangezogen werden.

Bei den Untersuchungen zur EPI-Auflösung wurde entschieden, die digitalen Filter, die kleinere FOV in Frequenzrichtungen zulassen, nicht zu verwenden, da einerseits das gesamte Gehirn für eine spätere Co-Registrierung bevorzugt wird und zusätzlich eventuell auftretende Aktivierungen abgeschnitten werden könnten. Digitale Filter ermöglichen neben kleinen FOV auch kürzere Echozeiten, da Daten, die später verworfen werden, in diesem Fall erst gar nicht gemessen werden. Eine Ver-

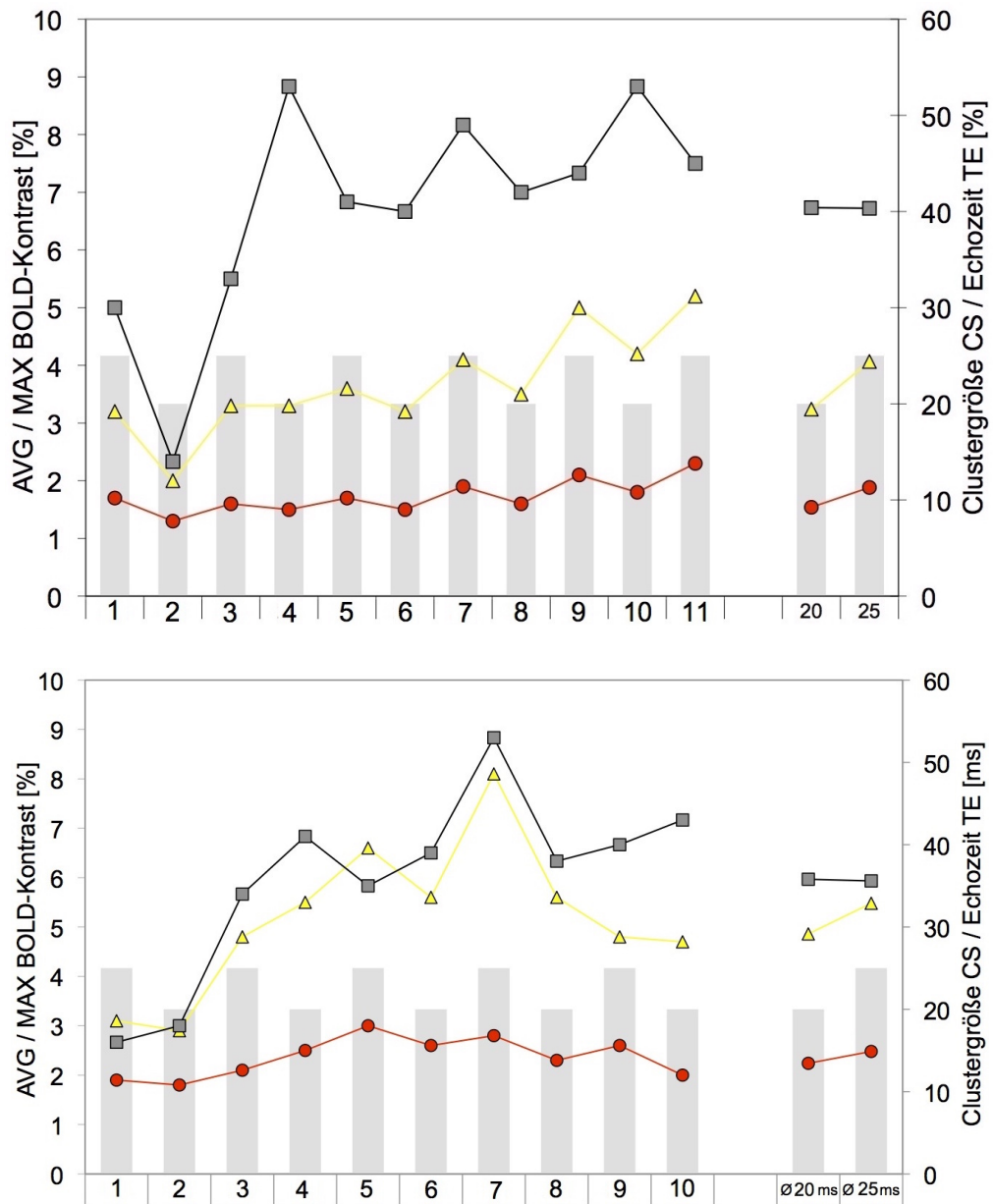


Abbildung 8.6.: Vergleich von BOLD-Aktivierung bei 20 und 25 ms Echozeit bei 11.7 Tesla für AVG (○, rot) und MAX (△, gelb), Clustergröße (□, grau) und Echozeit (Balken) für zwei verschiedene Tiere. Die Werte wurden in der Reihenfolge aufgenommen wie dargestellt. Die letzten beiden Werte zeigen den Durchschnitt an.

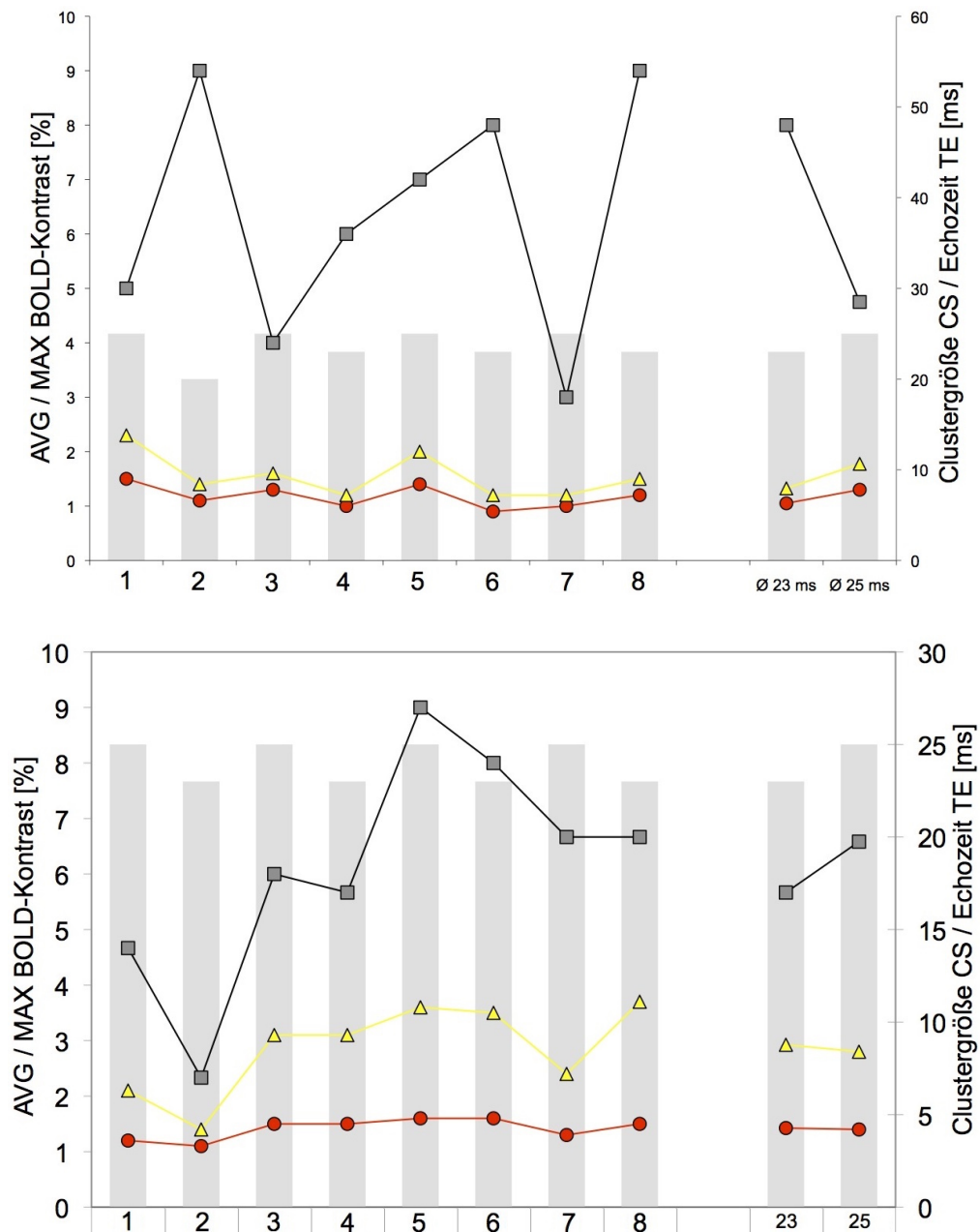


Abbildung 8.7.: Vergleich von BOLD-Aktivierung bei 23 und 25 ms Echozeit bei 11.7 Tesla für AVG (○, rot) und MAX (△, gelb), Clustergröße (□, grau) und Echozeit (Balken) für zwei verschiedene Tiere. Die Werte wurden in der Reihenfolge aufgenommen wie dargestellt. Die letzten beiden Werte zeigen den Durchschnitt an.

kürzung der Echozeiten führt zwar zu einem leichten Signalgewinn, der wichtig ist, aber auch zu einem Kontrastverlust, der bei fMRT-Untersuchungen schädlich ist. Die neue Software ermöglichte auch erstmals die Verwendung von Navigatorpulsen, die durch eine sehr kurze Frequenzmessung innerhalb der Sequenz ein Abdriften der Frequenzmitte quantifizieren und minimieren können. Die Navigatorpulse wurden in einzelnen Messungen sowie in späteren Studien getestet, da aber keine Verbesserung beobachtet wurde, wurden sie vorerst nicht verwendet. Ebenso wurden 3D-EPI und FISP-Sequenzen und Spiral-Sequenzen untersucht, aber aufgrund von stärkerem Rauschen und Artefakten nicht für die Studien verwendet.

Aufgrund des langen Auslesefensters der Einzelanregung weisen die T_2 -gewichteten SE-EPI-Aufnahmen ähnliche Verzerrungen wie T_2^* -gewichtete GE-Aufnahmen auf. Diese Feldinhomogenitäten sind in den Aufnahmen in Form von Verzerrungen um die Ohrkanäle zu erkennen und wurden mit Aufnahmen der klassischen Mehrfachanregungs-Sequenzen SE und GE sowie T_2 - und T_2^* -Karten verglichen. Die T_2^* -Gewichtung und die Verformungen in SE-EPI-Aufnahmen hängen von der Magnetfeldhomogenität und somit von den Shimeinstellungen ab. Trotz größter Bemühungen um Reproduzierbarkeit sind deutliche Unterschiede im Shim und der Aufnahmequalität zwischen einzelnen Sitzungen erkennbar. Dies konnte im Anschluss der Studien mit der Einführung neuer Shim-Techniken stark verbessert werden. Die S1FL-Region und deren Nachbarregionen weisen dagegen keine sichtbaren Verzerrungen auf, auch ist kein Einfluss der Shim-Qualität auf das BOLD-Signal erkennbar.

Die Homogenität des Magnetsystems, das gute SNR der Spulen und die relativ langen T_2^* -Relaxationszeiten sind somit ausreichend für EPI-Messungen bei sehr hohen Feldstärken. Diese Studien lassen einen Einfluss der Feldstärke und der Auflösung zu, um zu einem besseren Verständnis des BOLD-Effektes beitragen.

8.2.2. Stimulationsparameter

Die Studien wurden mit der allgemeine Methode der Vorderpfotenstimulation durchgeführt, da die Repräsentation der Vorderpfoten im Kortex aufgrund der feinen Motorik und Sensorik größer ist als die der Hinterpfoten. Zum Vergleich der beiden Regionen wurde eine 3D-Clusteranalyse mit 26 Nachbarn durchgeführt, die es erlaubte, die Ausdehnung über mehrere Schichten zu bestimmen, siehe Abbildung 8.8. In den weiteren Studien wurde eine 2D-Analyse durchgeführt, da die Ausdehnung der Aktivierungsregion von ca. 2 cm der Schichtdicke entspricht und einige wenige Cluster über mehrere Schichten die Ergebnisse verfälschen.

Zudem wurde die Stimulationsfrequenz mit dem neueingeführten modularen physiologischen System PhysioUnit variiert und die unterschiedlichen Frequenzen 1 Hz, 3 Hz, 6 Hz, 12 Hz jeweils innerhalb einer Sitzung in sechs Sitzungen gemessen. Das beste Ergebnis wurde bei 6 Hz erzielt und hatte einen mittleren BOLD-Kontrast von $5.3 \pm 1.1\%$, mit einer Spanne von 3.8 bis 6.7%. Die ursprüngliche Frequenz von 3 Hz hatte eine Spanne von 2.7 bis 5.2% und einen Mittelwert von $4.0 \pm 0.9\%$. Zudem wurden die Frequenzen 3 Hz und 6 Hz sowie 6 Hz und 12 Hz alternierend verwendet, um das Ergebnis zu überprüfen und mit anderen Studien aus dem Labor

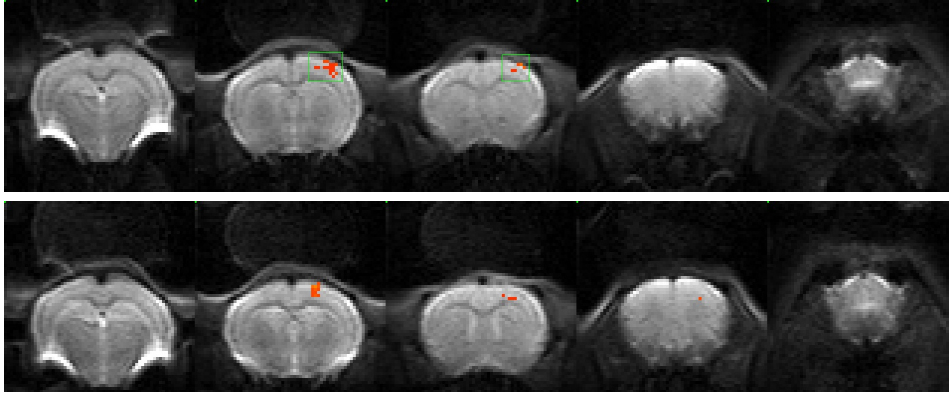


Abbildung 8.8.: S1FL-Region für Vorderpfoten- (oben) und S1HL-Region für Hinterpfoten-Stimulation (unten). Beide Cluster bestehen aus 17 Voxeln und wurden durch eine 3D-Clusteranalyse (26 Nachbarn) bestimmt. Die Regionen sind benachbart, wobei sich die Repräsentation der Vorpoten weiter außen befindet.

zu vergleichen, die zu dem gleichen Schluss kamen (Himmelreich). Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen 6 Hz und 12 Hz festgestellt. Die Frequenz von 12 Hz wurde nicht verwendet, da die Befürchtung bestand, zu hohe Frequenzen seien eine zu hohe Belastung für das Tier.

Nach der ersten Studie wurde das Anästhesie-Protokoll vereinfacht, indem Halothan durch Isofluran ersetzt wurde und kein negativer Einfluss auf die Sedierung und das BOLD-Signal gefunden wurde. Das Isofluran-Protokoll wurde im Folgenden weiter vereinfacht, indem die Isofluran-Konzentration ca. 5 Minuten nach der Bolusgabe komplett ausgeschaltet wurde und nicht mehr langsam in Abhängigkeit der Atemrate reduziert werden muss. Die initiale Isoflurananästhesie führte zudem zu einer stabileren Atmung, sowohl während der initialen Anästhesie als auch während der folgenden Sedierung, daher konnte die Bolusgabe von der Tiervorbereitung außerhalb der MRT-Kabine in das MRT-Messprotokoll verlegt werden, welches es gestattet, die zeitaufwendige Shimprozedur während der Einleitungsphase der Sedierung durchzuführen.

Abbildung 8.3 zeigt die Atemfrequenz während des Übergangs von Anästhesie zu Sedierung. Die durch Isofluran betäubte Ratte wird auf die Tierliege gelegt und das Atemsignal durch Brustkorbbewegung über einen Ballon gemessen. Das Tier wird fixiert und für die fMRT-Messung vorbereitet, die Atemfrequenz dabei beträgt ca. 120 bis 140 bpm. Während dieser Phase sind Ausreißer oberhalb einer kontinuierlichen Kurve zu erkennen, da durch die Bewegung des Tieres und des Halters die Atemfrequenz verfälscht wird. Anschließend (ca. 7:55h) wird die Sedierung per Bolus gestartet und die Isoflurangabe nach dem erkennbaren Abfallen der Atemfrequenz reduziert und schließlich ausgeschaltet. Die Atmung erreicht anschließend ihr Minimum bei 60-80 bpm und steigt anschließend kontinuierlich über den Messzeitraum

von ca. 3 Stunden. Die ersten Stimulationen (Start der ersten MRT-Messung, Start der ersten elektrischen Vorderpfotenstimulation) können das Tier zu einer kurzfristigen Erhöhung der Atemfrequenz beeinflussen, da das Tier durch die startende Sedierung nicht mehr betäubt ist. Zu starke Stimulationen oder verfrühte Stimulation können das Tier auch erwachen lassen.

8.3. Berechnung des BOLD-Signals

Der BOLD-Kontrast liegt im somatosensorischen Kortex zwischen 0 und 5 %. Außerhalb des Gehirns besitzen die Rauschpixel häufig auch größere Kontrastwerte deutlich über 5 %, da die Pixel hier sehr niedrige Signalintensitäten besitzen und hohe Änderungen aufgrund von Rauschen somit wahrscheinlicher werden. Im Fall der niedrig aufgelösten Aufnahmen der Vergleichsstudie mit relativ hohem SNR konnte ein hohes Vertrauensniveau von 99 % gewählt werden, während bei den hochaufgelösten Aufnahmen mit paralleler Bildgebung und niedrigerem SNR ein Vertrauensniveau von unter 90 % gewählt wurde. In den folgenden Studien wurde keine Rauschunterdrückung durch Grenzwert oder Maskierung durchgeführt, so dass das Rauschen auch als Vergleichsgröße zwischen Studien genommen werden kann. In einzelnen Fällen können horizontale Streifen im positiven und negativen BOLD-Kontrast entlang der Grenzen des Gehirns auftreten. Dabei handelt es sich um Bewegungsartefakte des Tieren oder Driftartefakte der Resonanzfrequenz aufgrund starker Gradientennutzung. Die fMRT-Datenzeitreihen werden auf sichtbare Bewegung überprüft und anschließend auf Bewegung korrigiert (siehe Abschnitt 7.2) oder verworfen. Es können verschiedene Einschränkungen gemacht werden, um das Rauschen zu unterdrücken und eine schönere Aufnahme zu erhalten, wie etwa einen Grenzwert für die minimale oder maximale Signalintensität gefordert werden, der allerdings auch kleine BOLD-Kontraste in der Aktivierungsregion unterdrückt. Außerdem kann eine Maskierung angewandt werden, so dass sich nur Werte im Gehirn berechnen lassen. Durch diese Einschränkungen erscheint die Aktivierung klar, allerdings können so auftretende Probleme weniger gut erkannt werden, daher wurden diese Methoden nicht genutzt. Die Methoden erscheinen sinnvoller bei fMRT-Studien, die nach kleinen Aktivierungen in besonderen Region suchen, während bei dieser Methode die Aktivierung die räumlich größte und zudem sehr stabil war. Die Änderung der Signalintensität und damit auch der berechnete BOLD-Kontrast muss nicht ausschließlich positiv sein, wie in den meisten Fällen der Aktivierung erwartet wird. So sollten durch gleichverteiltes elektrisches Rauschen außerhalb des Gehirns gleich viele Pixel mit positivem und negativem BOLD-Kontrast entstehen. Daher dient auch die Darstellung von positiven und negativen BOLD-Kontrasten zur Beurteilung des Rauschniveaus. Der Wert des Vertrauensniveaus richtet sich zusätzlich nach SNR, also auch nach Auflösung und Spulenqualität. Die Wahl des Vertrauensniveaus hat einen großen Einfluss auf die weitere Analyse. Stärkere Schnitte des Vertrauensniveaus beschneiden das BOLD-Signal. Schwächere Schnitte des Vertrauensniveaus ermöglichen Rauschen, das an die Aktivierung grenzen kann und als Aktivierung fehlinterpretiert wird. Die

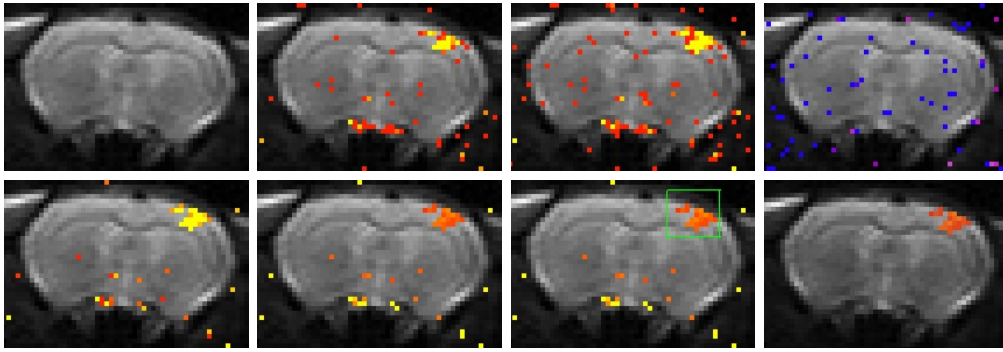


Abbildung 8.9.: Beispiel einer BOLD-Aktivierung und der Zwischenschritte. (1) EPI-Aufnahme. (2-5) Farbskalierung: Wahrscheinlichkeit der Aktivierung anhand des Stimulationsparadigmas, (2) ohne Driftkorrektur, (3) mit Driftkorrektur, (4) negativer BOLD-Kontrast, (5) Vertrauensniveau mindestens 95 %. (6-8) Farbskalierung: Signaländerung [%] der Pixel oberhalb des Vertrauensniveaus, (6) BOLD-Kontrast ohne Clusteralgorithmus, (7) Auswahl größtes Cluster, (8) BOLD-Kontrast nach Verwerfen der Rauschpixel.

Tabelle 8.4.: Zwischenschritte zur Berechnung des BOLD-Kontrastes

Bild-Nr. Abb. 8.9	2	3	4	5-7	8
Pixel im Cluster	21	31	0	22	22
Pixel mit BOLD	127	202	159	67	22
Anteil BOLD [%]	3.1	4.9	3.9	1.6	0.5

Anzahl der aktivierten Pixel außerhalb der Aktivierung und außerhalb des Gehirns kann aber zur Beurteilung des Rauschens herangezogen werden.

Der berechnete BOLD-Kontrast hängt stark von der Methode zur Berechnung des BOLD-Effektes ab, da die verschiedenen Schnitte und Bedingungen die Anzahl der Pixel definieren.

Für die Berechnung des BOLD-Effektes wurde folgendes Protokoll herausgearbeitet, das hier an einem Beispiel näher erklärt werden soll, siehe Abbildung 8.9. Die erste Abbildung zeigt eine Schicht aus den fMRT-Aufnahmen (1). Die Schicht wird durch eine kurze Sichtkontrolle auf Artefakte hin überprüft, wie dies bereits in den vorherigen Aufnahmen vor der fMRT-Aufnahme gemacht wurde. Anschließend wird das Blockdiagramm geladen, siehe Tabelle 8.4 und Abbildung 8.9. Daraufhin wird die Wahrscheinlichkeit der Aktivierung aufgrund des Stimulationparadigmas berechnet (2) und über die Grauwerte der EPI-Aufnahme gelegt. Das primäre Cluster und der versorgende Gefäßbaum am unteren Ende sind deutlich erkennbar, einzelne Pixel mit Aktivierungen werden als Rauschpixel definiert. Nach der Driftkorrektur steigt die Anzahl der Aktivierungen, wobei sich auch das Cluster vergrößert (3). Die Anzahl der negativen Pixel mit BOLD-Kontrast wird mit der Anzahl der positiven

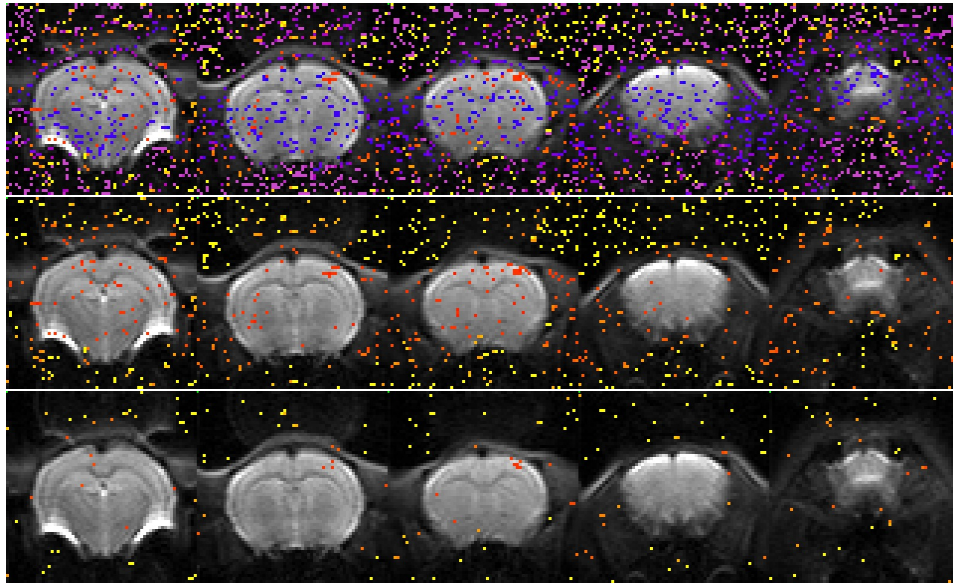


Abbildung 8.10.: Einfluss des Vertrauensniveaus auf die BOLD-Aktivierung. Positive und negative Signaländerungen (oben), positive Signaländerungen mit Vertrauensniveau von 80 % (mittig) und mit Vertrauensniveau von 95 % (unten).

Pixel verglichen (4), so weist die Aufnahme 159 negative Pixel bei einer Matrixgröße von $64 \cdot 64$ auf, das entspricht ca. 4 % der Pixel, siehe Tabelle 8.4. Anschließend wurde ein Vertrauensniveau² von 95 % gefordert und die unsicheren Pixel wurden verworfen. Die Wahl des Vertrauensniveaus musste an die Auflösung und an andere kontrast- und qualitätsbestimmende Parameter angepasst werden und hatte Werte von 90 % bis 99 %. Für die Farbskalierung der BOLD-Karten wurde nicht mehr die Wahrscheinlichkeit, sondern ab diesem Schritt die Signaländerung, also der BOLD-Kontrast, ausgewählt (6). Anschließend wurde das größte Cluster bestimmt (7) und alle anderen Pixel und Cluster verworfen (8). Der Einfluss des Vertrauensniveaus auf die BOLD-Aktivierung ist in Abbildung 8.10 dargestellt. Mit einem Vertrauensniveau von 95 % wurden 2121 negative und 876 positive BOLD-Pixel angezeigt, das entspricht 10.4 % bzw. 4.3 % in den 20480 Pixel der 5 Schichten mit je $64 \cdot 64$ Pixel. Nach der Veränderung des Vertrauensniveaus auf 95 % wurden 0 negative und 174 (0.8 %) positive BOLD-Pixel angezeigt, wobei auch Pixel aus dem Cluster unterdrückt wurden. Dies zeigt, dass in diesem Fall ein Schnitt von 95 % zu stark ist und die BOLD-Aktivierung unterdrückt.

²auch Konfidenzlevel oder statistische Sicherheit genannt

8.3.1. Clusteralgorithmus

Zum Vergleich des BOLD-Kontrast im somatosensorischen Kortex wurden vier Clusterparameter ausgerechnet:

- Die Anzahl der Pixel im Cluster (CS) ,
- Der Wert des Pixels mit dem kleinsten BOLD-Kontrast im Cluster (MIN) ,
- Der durchschnittliche Kontrastwert aller Pixel im Clusters (AVG) ,
- Der Wert des Pixels mit dem größtem BOLD-Kontrast im Cluster (MAX) .

Je nach Auflösung ist die Clustergröße in Pixel (CS) unterschiedlich groß. Bei einer Auflösung von $0.4 \cdot 0.4 \cdot 2 \text{ mm}^3 = 0.32 \text{ mm}^3$ werden mindestens 3 Pixel (1 mm^3) für eine minimale Aktivierung des S1FL-Clusters erwartet. Dagegen sind bei einer Auflösung von $75 \cdot 75 \mu\text{m}^2 \cdot 1 \text{ mm} = 5.625 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^3$ 180 Pixel notwendig, um eine ein Volumen von 1 mm^3 zu aktivieren. Wird durch den Clusteralgorithmus ein Rauschpixel zum Cluster gezählt, verändert sich die Clustergröße für unterschiedliche Auflösungen unterschiedlich stark. Dieser Rauschpixel kann aber den Wert des minimalen (MIN) oder den des maximalen Kontrastwertes (MAX) direkt verändern, daher ist zu befürchten, dass MIN und MAX Sprünge aufweisen. Aufgrund der Kontrastverteilung mit mehr Pixel niedrigen Kontrastes wird erwartet, dass AVG unterhalb des arithmetischen Mittels von MIN und MAX liegt. Durch die Kombination der drei Kontrastparameter können sowohl Ausreißer in MIN und MAX beurteilt werden, als auch ein Einfluss der Ausreißer auf AVG überprüft werden.

9. Einfluss der magnetischen Feldstärke auf das BOLD-Signal

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse zur Abhängigkeit des BOLD-Signals von der magnetischen Feldstärke bei den beiden Feldstärken 7.0 und 11.7 Tesla dargestellt. Zwar gibt es bereits Untersuchungen zur BOLD-Aktivierung bei 11.7 Tesla, Daten über den Einfluss der Feldstärken auf das BOLD-Signal liegen aber nur bis 7.0 Tesla vor. In der Literatur wird aufgrund von Studien bei niedrigeren Feldstärken ein linearer bis quadratischer Anstieg des BOLD-Signals mit der Feldstärke erwartet. Dies entspricht einem Faktor von 1.7 bis 2.8 bei Feldstärken von 7.0 auf 11.7 Tesla.

Das BOLD-Signal wird in dieser Arbeit longitudinal bei beiden Feldstärken untersucht, um einen Feldstärkeeinfluss zu bemessen. In der ersten Studie *SE-Feldvergleich* (Abschnitt 9.1) werden SE-EPI-Messungen bei beiden Feldstärken innerhalb einer Sitzung gemessen. In der zweiten Studie *GE-SE-Feldvergleich* (Abschnitt 9.6) werden SE-EPI- und GE-EPI-Messungen bei einer Feldstärke innerhalb einer Sitzung alternierend gemessen. Die fMRT-Untersuchungen unter Medetomidine-Sedierung zeigen bei allen Tieren und bei jeder Messung ein BOLD-Signal, wobei das BOLD-Signal im Allgemeinen im Verlauf einer Sitzung innerhalb der ersten Messungen an Stärke gewinnt.

Zur Analyse des BOLD-Kontrastes werden die Clusterparameter Minimum (MIN), Durchschnitt (AVG), Maximum (MAX) und Clustergröße (CS) ausgewertet und ein unterer Schwellenwert für das BOLD-Signal variiert, um die Daten korrekt interpretieren zu können. Des Weiteren werden eine Power-Analyse durchgeführt sowie der BOLD-Kontrast und das funktionelles Kontrast-Rausch-Verhältnis (fCNR) in aktivierten und kontralateralen Regionen in einer Gruppenanalyse untersucht, um die Ergebnisse zu bestätigen.

9.1. SE-Feldvergleich

Die BOLD-Kontraste zeigen sich innerhalb einer Sitzung stabil, während zwischen zwei Sitzungen und zwischen zwei Tieren deutliche Unterschiede auftreten können. Daher wird die Studie *SE-Feldvergleich* an beiden MRT-Systemen innerhalb einer Sitzung und somit innerhalb einer Sedierung durchgeführt. Pro Sitzung werden jeweils vier SE-EPI-Messungen an beiden Feldstärken durchgeführt und jede der drei Sitzungen im Abstand von zwei Wochen wiederholt, siehe Abbildung 9.1.

An beiden MRT-Systemen werden die gleiche Software, die gleiche Sequenz und das gleiche Messprotokoll mit den gleichen Parametern verwendet und auf identischem Wege analysiert. Jede Sitzung beinhaltet eine kurze Initialanästhesie mit

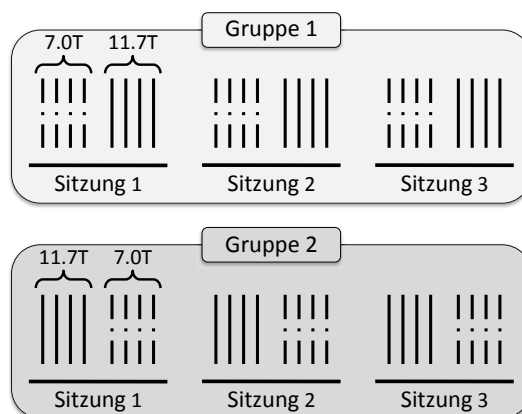


Abbildung 9.1.: Übersicht über das Studiendesign der Studie *SE-Feldvergleich* bei 7.0 und 11.7 Tesla. Pro Sitzung werden vier SE-EPI-Messungen an beiden Systemen gemessen und jede Sitzung drei Mal durchgeführt. Die Gruppen 1 und 2 unterscheiden sich in der Reihenfolge der Nutzung der Systeme.

Übergang in die Medetomidine-Sedierung, eine Untersuchung an einem der beiden Systeme (z. B. 7.0T), ein Verlegen des Tieres im Tierträger innerhalb der Sedierung und eine zweite Untersuchung an dem anderen System (z. B. 11.7T).

Pro Untersuchung werden zunächst anatomische Aufnahmen, SNR-Messungen, T_2 - und T_2^* -Karten und anschließend vier SE-EPI-Messungen mit Echozeit $TE = 25$ ms, Repetitionszeit $TR = 3000$ ms, $FOV = 25.6$ mm, Matrixgröße 64, 2D-Auflösung von $\Delta x, y = 400 \mu\text{m}$ und fünf Schichten mit einer Dicke $d = 2$ mm von jeweils 5 Minuten und 45 Sekunden aufgenommen. Abbildung 9.2 zeigt die einzelnen Schichten einer EPI-Aufnahme mit BOLD-Kontrast in der vierten Schicht. Zwischen zwei SE-EPI-Messungen wird eine Pause von 10 Minuten eingehalten, um den Stress für die Tiere durch die Stimulation zu minimieren. Nach vier SE-EPI-Messungen und ca. 1.5 Stunden Messzeit wird das Tier im Tierträger vom einen in das jeweils andere MRT-System verlegt. Die Zeit für das Verlegen, das neue Positionieren des Tierträgers, die Befestigung und Impedanzjustage der Hochfrequenzspulen sowie das Einstellen der Shimströme gelingt meist in weniger als 30 Minuten. Nach dem Verlegen zeigen die Tiere häufig eine erhöhte Atemfrequenz, die sich nach kurzer Zeit wieder dem Normalzustand anpasst. Deshalb wird nach dem Verlegen noch einmal 15 Minuten Ruhepause gewährt, ehe vier weitere SE-EPI-Messung im zweiten System und anschließendes Erwachen folgen. Die Gesamtzeit von der initialen Anästhesie bis zum Ende der Sedierung beträgt unter vier Stunden.

Die Tiere werden in zwei Feldstärke-Gruppen unterteilt, Gruppe 1 beginnt zuerst bei 7.0 Tesla und wird anschließend bei 11.7 Tesla gemessen. Gruppe 2 beginnt bei 11.7 Tesla und wird dann bei 7.0 Tesla gemessen, siehe Abbildung 9.1. Zudem werden die Tiere in zwei Stimulationsgruppen unterteilt. Gruppe R erhält eine Stimulation der rechten Vorderpfote, Gruppe L eine Stimulation der linken Vorderpfote. Das

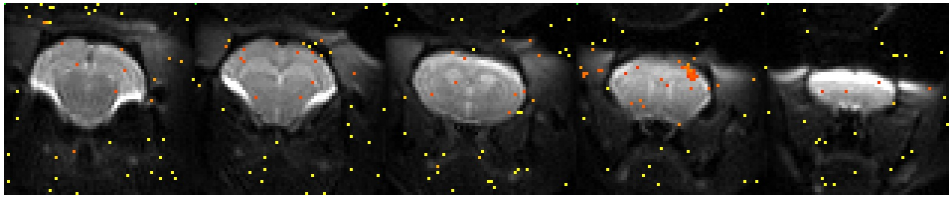


Abbildung 9.2.: Beispiel einer SE-EPI-Aufnahme fünf benachbarter Schichten mit einer Auflösung von $400\text{ }\mu\text{m}$, 2 mm Schichtdicke und überlagerter BOLD-Aktivierung. Deutlich zu erkennen sind die Verzerrungen, das Rauschen der aktivierten Pixel sowie die BOLD-Aktivierung, die ausschließlich in einer Schicht verzeichnet ist.

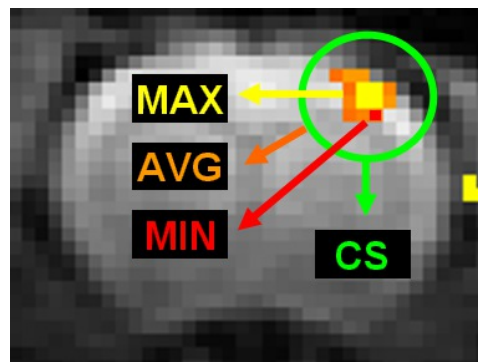


Abbildung 9.3.: Bestimmung der Clusterparameter Minimum (MIN), Durchschnitt (AVG), Maximum (MAX) und Clustergröße (CS). MIN und MAX werden durch je einen Pixel innerhalb des Clusters definiert, AVG und CS durch alle Pixel innerhalb des Clusters. Zum Cluster zählen nur direkte Nachbarn, also die größte Ansammlung von Pixel in der S1FL-Region, die sich flächig berühren.

Gewicht der Ratten nimmt während der Untersuchungen zu: während der ersten Sitzung in den ersten beiden Wochen wiegen die Tiere 320 - 390 g, während der zweiten Sitzung in der dritten und vierten Woche 370 - 420 g und während der dritten Sitzung in der fünften und sechsten Woche 400 - 455 g.

9.2. Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS

Zum Vergleich der BOLD-Kontraste werden die vier Clusterparameter Minimum (MIN), Durchschnitt (AVG), Maximum (MAX) und Clustergröße (CS) eingeführt und für jede Messung bestimmt, siehe Abbildung 9.3. MIN und MAX werden durch je einen einzigen Pixel innerhalb des Clusters definiert, AVG und CS durch alle Pixel innerhalb des Clusters. Zum Cluster zählen nur Pixel, die das Cluster, also die größte Ansammlung von Pixeln in der S1FL-Region, flächig berühren. Allerdings

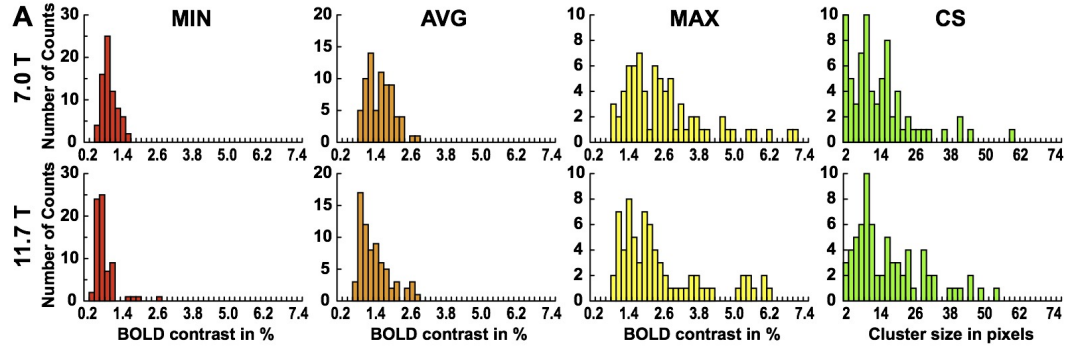


Abbildung 9.4.: Verteilung der Clusterparameter (MIN, AVG, MAX und CS) der BOLD-Aktivierung bei 7.0 (oben) und 11.7 Tesla (unten). Die jeweiligen Verteilungen zeigen im Rahmen der Fehler keine Unterschiede zwischen den beiden Feldstärken.

können einzelne Tiere, Sitzungen oder Messungen aufgrund der großen Variabilität und Individualität der Tiere nicht direkt miteinander verglichen werden. Daher wird der Mittelwert der Clusterparameter für beide Feldstärken, aber auch für jedes Tier, jede Sitzung und jede Messung errechnet und so der BOLD-Kontrast verglichen. Die Verteilungen der Clusterparameter sind in Abbildung 9.4 dargestellt.

Die Verteilungen bei 7.0 und 11.7 Tesla weisen große Ähnlichkeiten auf und die Mittelwerte stimmen im Rahmen der Fehler überein, siehe Tabelle 9.1. Die Mittelwerte für MIN, AVG und MAX liegen nur 0.2 Prozentpunkte auseinander, während die Clustergröße bei 11.7 Tesla deutlich größer ist als bei 7.0 Tesla. Die Clustergröße $CS_{7.0T} = 13 \pm 13$ Pixel entspricht 2.1 mm^2 für 7.0 Tesla und $CS_{11.7T} = 18 \pm 14$ Pixel entspricht 2.9 mm^2 bei 11.7 Tesla. Die größten Unterschiede in den Verteilungen liegen in den niedrigsten Werten von MIN und AVG. Diese Werte beschreiben die Nachweisgrenze, u. a. definiert durch tSNR, BOLD-Algorithmus und Clusteralgorithmus. Die Nachweisgrenze liegt bei 7.0 Tesla im Mittel bei 1.0 % und in einzelnen Fällen bei 0.4 %, wie aus Tabelle 9.1 und Abbildung 9.4 zu entnehmen ist. Dagegen liegt die Nachweisgrenze bei 11.7 Tesla im Mittel bei 0.8 % und in einzelnen Fällen bei 0.2 %. Bei 11.7 Tesla können Pixel niedrigerer Aktivierungen durch das höhere tSNR besser detektiert werden, daher liegt MIN deutlich tiefer als bei 7.0 Tesla. Diese Pixel können am 7.0 Tesla-System aufgrund des geringen tSNR nicht nachgewiesen werden. Da die Verteilungen für MAX nur eine geringe Abweichung zeigt, ergibt sich aufgrund des geringen MIN auch eine geringere durchschnittliche BOLD-Aktivierung AVG für 11.7 Tesla. Die bessere Sensitivität bei 11.7 Tesla führt somit zu geringeren Werten für MIN und AVG.

Die betroffenen Pixel haben bei 11.7 Tesla sehr niedrige Kontrastwerte, liegen meist im Randbereich des Clusters und tragen zu einer höheren CS bei. Die Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS sollten daher nur gemeinsam und mit ihrer Verteilung beurteilt werden. Ein einzelner Wert, wie z. B. AVG, kann das scheinbar

Gegenteilige aussagen, nämlich niedrigerer BOLD-Kontrast anstelle von gesteigerter BOLD-Sensitivität. Für eine weitere Veranschaulichung sind die Daten nach Mes-

Tabelle 9.1.: Verteilung der Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS.

Feldstärke	7.0 T	11.7 T	11.7T/7.0T
MIN [%]	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.78
AVG [%]	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0.90
MAX [%]	2.7 ± 1.6	2.8 ± 1.6	1.04
CS	13 ± 13	18 ± 14	1.44

sung und nach Sitzung aufgeschlüsselt, siehe Abbildung 9.5. In den Abbildungen ist MIN rot, AVG orange, MAX gelb und CS grün dargestellt, wie in der Farbtabelle der BOLD-Aktivierungen. Die Symbole in den Abbildungen richten sich ebenfalls nach der Definition der Parameter, so ist die Anzahl der Pixel quadratisch (\square), das Maximum dreieckig oben spitz (\triangle), der Mittelwert rund (\circ) und das Minimum als Raute (\diamond) dargestellt. Linien für 7.0 Tesla werden gestrichelt und Linien für 11.7 Tesla durchgezogen dargestellt. Die Lücke in der Mitte der Abbildungen trennt die Messung vor (links) und nach (rechts) dem Verlegen der Tiere.

Wie schon zuvor, beschrieben liegen die Mittelwerte (pro Messung, oberen Teil der Abbildung) von MIN und AVG bei 11.7 Tesla niedriger als bei 7.0 Tesla (gemittelt über drei Sitzungen). Dagegen liegen die Mittelwerte (pro Sitzung, unterer Teil der Abbildung) von MIN in einem Fall und von AVG in zwei Fällen bei 11.7 Tesla höher als bei 7.0 Tesla (gemittelt über vier Messungen). Die Schwankungen sind darauf zurückzuführen, dass nur jeweils vier Tiere sowie drei Sitzungen bzw. 4 Messungen für einen Datenpunkt zur Verfügung stehen. Die Daten von MIN und AVG werden durch das Verlegen nicht stark beeinträchtigt, während bei MAX und CS starke Sprünge nach dem Umbau zu verzeichnen sind. Es ist zu beachten, dass die Tiere aufgrund der Sedierung auf Reize reagieren und das Verlegen durchaus kurzfristig zu höheren Werten bei MAX und CS führen kann. Dagegen ist MIN als Nachweisgrenze zu betrachten und es ist nicht zu erwarten, dass MIN und AVG starke Sprünge aufweisen. In den meisten Fällen liegt AVG nahe am arithmetischen Mittel von MIN und MAX, ohne jedoch den Sprüngen von MAX zu stark zu folgen, z. B. Messung 5 sowie Sitzung 4 und 5. Dabei ist zu beachten, dass im oberen Teil der Abbildung die verbundenen Datenpunkte Messungen mit jeweils 10 Minuten Pause darstellen, während zwischen Messung 4 und 5 ein Verlegen mit 30 Minuten lagen. Im unteren Teil der Abbildung zeigen die verbundenen Datenpunkte auf der linken Seite Sitzungen mit Abstand von jeweils zwei Wochen, aber zu Beginn der Sedierung, also vor dem Verlegen. Auf der rechten Seite zeigen die verbundenen Datenpunkte ebenfalls Sitzungen mit Abstand von jeweils zwei Wochen, aber ausschließlich nach dem Verlegen. Ein Zusammenhang des BOLD-Effektes mit dem Alter der Tiere ist daraus nicht ersichtlich. Es ist zu beobachten, dass die Mittelwerte von MIN und AVG in diesen Abbildungen die stabilsten Datenreihen abgeben.

Da die Sprünge nach Verlegen des Tieres in beiden Gruppen auftreten (Achtung:

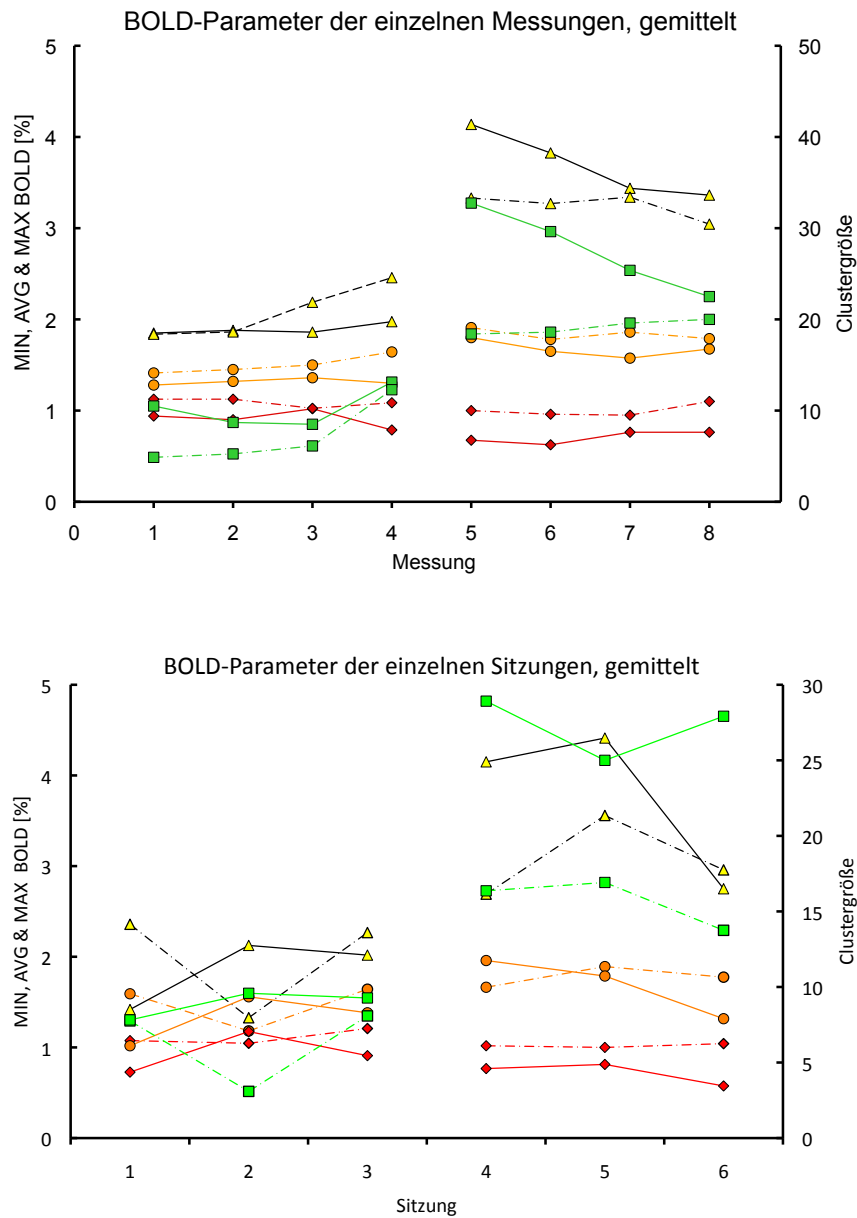


Abbildung 9.5.: Clusterparameter MIN (◇), AVG (○), MAX (△) und CS (□) des *SE-Feldvergleiches* für 7.0 Tesla (gestrichelt) und 11.7 Tesla (durchgezogene Linie) dargestellt in Abhängigkeit der einzelnen Messungen (oben, gemittelt über alle Sitzungen) und der einzelnen Sitzungen (unten, gemittelt über alle Messungen). Die linke Hälfte der Diagramme zeigt die BOLD-Aktivierungen vor dem Verlegen, die rechte Hälfte nach dem Verlegen.

nach Messung 4 an 7.0 Tesla folgt Messung 5 an 11.7 Tesla) und zudem die Mittelwerte von MAX pro Messung (oben) in etwa die gleiche Sprungamplitude aufweisen, kann dieser Sprung teilweise durch Verlegen und erhöhte Aufmerksamkeit erklärt werden. Unklar ist aber weiterhin, ob die Verteilung der Werte von MAX pro Messung bei Messung 3 und 4 und die Werte von MAX pro Sitzung über die gesamte Zeit (Sitzung 1 bis 6) Sprünge aufgrund der niedrigen Statistik oder aufgrund anderer Effekte zeigen.

Die großen Standardabweichungen der Werte in Tabelle 9.1 und die große Varianz der Datenreihen in den obigen Abbildungen spiegelt die zuvor beschriebenen Variabilitäten der Aktivierungen wieder, bei denen Cluster mit 3 Pixeln aber auch Cluster mit 30 Pixeln und mehr beobachtet werden.

9.3. Unterer Schwellenwert des BOLD-Signals

Die meisten aktivierten Pixel, die innerhalb des Clusters und somit in der S1FL-Region liegen, weisen einen BOLD-Kontrast von 1 – 4 % auf. Die Cluster bei 11.7 Tesla sind nach Tabelle 9.1 deutlich größer als bei 7.0 Tesla, besitzen aber einen geringeren Mittelwert. Eine Erhöhung des BOLD-Signals bzw. BOLD-Kontrastes bei höheren Feldstärken kann zudem in den Daten nicht gefunden werden. Daher werden verschiedene untere Schwellenwerte für das Cluster definiert, so dass alle Pixel unterhalb dieses Wertes verworfen werden. Es werden die beiden verschiedenen Schwellenwerte 1% und 2% am BOLD-Kontrast vor dem Clusteralgorithmus angewandt, die zu Änderungen von MIN, AVG, MAX und CS führen. Daraufhin werden alle Daten mit diesen verschiedenen Schwellenwerten analysiert und miteinander verglichen. Die Clusterparameter mit unterschiedlichem unteren Schwellenwert sind für beide Feldstärken Abbildung 9.6 und in Tabelle 9.2 dargestellt.

Tabelle 9.2.: Verteilung der Clusterparameter unterschiedlicher Schwellenwerte.

	Schwellenwert	7.0 T	11.7 T	11.7T/7.0T
MIN [%]	0 %	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.78
	1 %	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.95
	2 %	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	1.00
AVG [%]	0 %	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0.90
	1 %	1.8 ± 0.4	1.7 ± 0.6	0.96
	2 %	2.6 ± 0.4	2.8 ± 0.7	1.08
MAX [%]	0 %	2.7 ± 1.6	2.8 ± 1.6	1.04
	1 %	2.8 ± 1.3	2.8 ± 1.6	1.02
	2 %	3.5 ± 1.4	3.6 ± 1.6	1.03
CS	0 %	13 ± 13	18 ± 14	1.44
	1 %	12 ± 11	13 ± 12	1.10
	2 %	7.6 ± 8.0	7.8 ± 9.1	1.03

Ohne jeglichen Schwellenwert, also bei 0 %, tragen alle Pixel des Clusters zu den

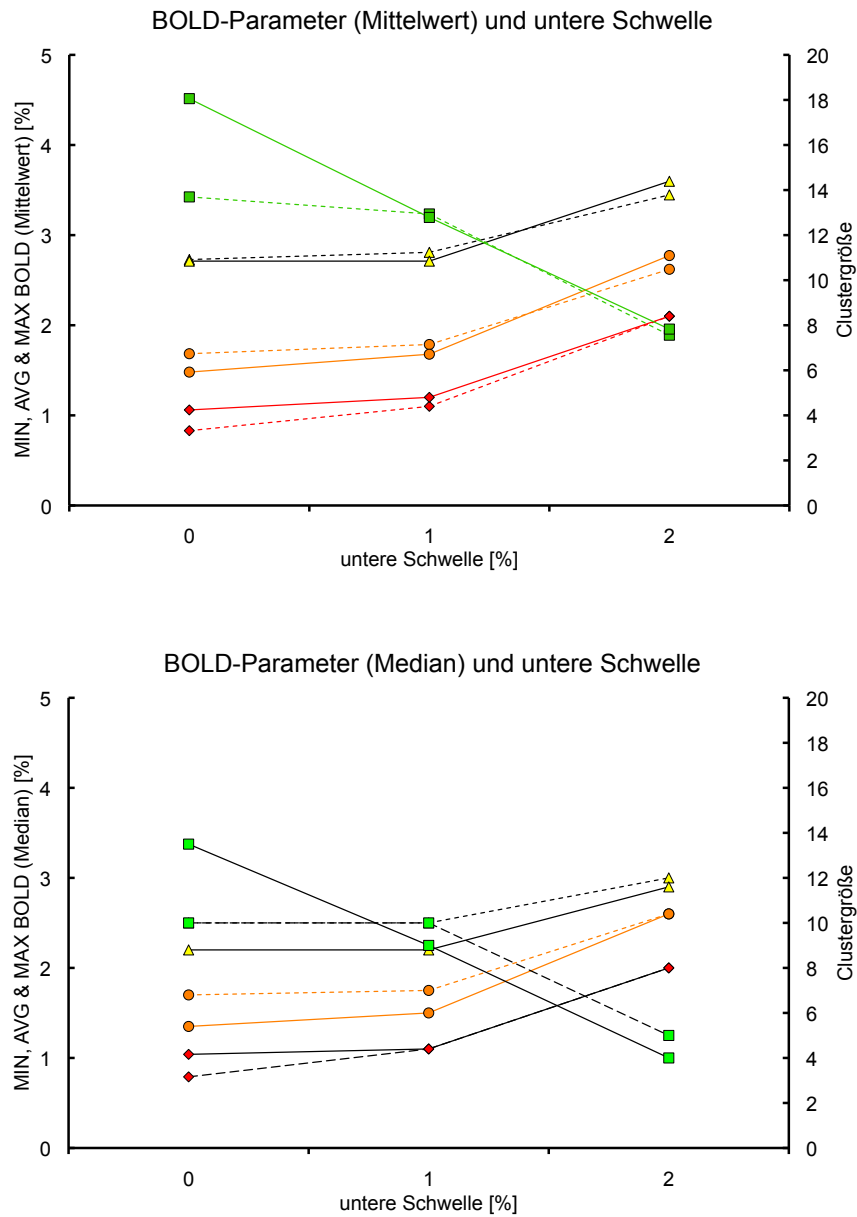


Abbildung 9.6.: Clusterparameter MIN (\diamond), AVG (\circ), MAX (\triangle) und CS (\square) des *SE-Feldvergleiches* für 7.0 Tesla (gestrichelt) und 11.7 Tesla (durchgezogene Linie) gemittelt (oben: Mittelwert, unten: Median) über alle Tiere, Sitzungen und Messungen in Abhängigkeit des unteren Schwellenwertes.

Clusterparametern bei. Das Cluster erstreckt sich teilweise einige Pixel weit über die Grenzen der S1FL-Region hinweg. Mit steigendem Schwellenwert fallen die Mittelwerte von CS, während die Mittelwerte von MIN, AVG und MAX steigen, da nur noch Pixel mit höherem BOLD-Kontrast zum Mittelwert beitragen. Bei einem Schwellenwert von 1 % fallen alle Pixel mit BOLD-Kontrast $< 1\%$ weg. Das übriggebliebene Cluster konzentriert sich nun auf die S1FL-Region, wobei weiterhin nahezu keine Lücken in der Abdeckung der S1FL-Region auftreten. Dieser Effekt ist hauptsächlich bei 11.7 Tesla zu beobachten. Bei einem Schwellenwert von 2 % wird das Cluster von 13 auf 8 Pixel reduziert, also ungefähr die Hälfte der S1FL-Region und zieht sich auf das Zentrum der Aktivierung zurück.

Bei einem Schwellenwert von 3% sind nur noch einige wenige Pixel aktiv und es bleiben zu wenige Daten für einen Vergleich übrig. Diese Reduktion der Clustergröße mit Schwellenwert ist bei beiden Feldstärken ungefähr gleich vertreten. Ab einem Schwellenwert von 1 % sind die Unterschiede der Clusterparameter zwischen den beiden Feldstärken $< 10\%$.

Die Analyse des unteren Schwellenwertes bestätigt die bisherigen Ergebnisse, dass trotz eines Anstiegs der Feldstärke keine größeren BOLD-Kontraste mit SE-EPI-Messungen zu beobachten sind.

9.4. Power-Analyse des SE-Feldvergleiches

Die Aussage der bisherigen Auswertung ist, keinen Anstieg des BOLD-Kontrastes mit steigender Feldstärke oberhalb von 7.0 Tesla detektiert zu haben. Um diese Aussage quantitativ bewerten zu können, wird eine statistische Power-Analyse nach Cohen mit dem Programm *G*Power3* (Erdfelder u. a., 1996; Faul u. a., 2007) durchgeführt. Dieses vergleicht die gemessenen Mittelwerte und ihre Standardabweichungen mit der Erwartung eines linearen Anstiegs des BOLD-Signals mit der Feldstärke. Des Weiteren wird nach Cohen ein Grenzwert berechnet, der mit den hier gemessenen Werten detektierbar gewesen wäre und der somit eine obere Grenze für einen Anstieg des BOLD-Signals mit der Feldstärke ist.

Die Power-Analyse nach Cohen für den *SE-Feldvergleich* für das Maximum (MAX) des BOLD-Signals von $MAX = (2.76 \pm 1.34)\%$ bei 7.0 Tesla und einem theoretischen Wert durch linearen Anstieg von $MAX = (4.61 \pm 1.49)\%$ bei 11.7 Tesla zeigt eine Effektgröße von $d = 0.92$. Damit handelt es sich um einen *großen Effekt*, das bedeutet, dass zwei Verteilungen mit den Maxima 2.76% (gemessen bei 7.0T) und 4.61% (erwartet bei 11.7 Tesla) unter den hier beschriebenen Messbedingungen mit einer Wahrscheinlichkeit von $power = 1 - \beta = 0.98$ unterschieden werden können. Der maximale mögliche Anstieg des BOLD-Signals aus Sicht der gemessenen und berechneten Daten ist 52% ($p = 0.9$, $d = 0.72$). Damit kann vorerst ausgeschlossen werden, dass der BOLD-Kontrast (gemessen mit SE-EPI), linear oder stärker mit steigender Feldstärke oberhalb von 7.0 Tesla zunimmt.

9.5. Gruppenanalyse BOLD-Kontrast und funktionelles CNR

Mit den Ergebnissen des *SE-Feldvergleiches* unter Nutzung des Programms *Stimulate* und der Methode der Clusterparameter kann kein signifikanter Unterschied bzw. kein linearer Anstieg bei den Messungen bei 7.0 und 11.7 Tesla gefunden werden. Daher werden die aufgenommen SE-EPI-Messungen auf einem unabhängigen Weg durch eine Gruppenanalyse mit Histogramm-Methode neu analysiert, sowohl innerhalb der Aktivierung, als auch auf der kontralateralen Seite. Dabei werden BOLD-Kontrast und fCNR für jeden Pixel innerhalb eines festen ROIs im Kortex in beiden Hemisphären berechnet, ohne einen unteren Schwellenwert einzusetzen. Das ROI wird durch den primären somatosensorischen Kortex S1FL aus einem Paxinos-Atlas für das Rattenhirn (Paxinos und C. Walter, 1998) definiert und in *ImageJ* manuell auf die co-registrierten fMRT-Daten kopiert. Die Auswertung wird durch eine eigene Berechnung in *ImageJ* durchgeführt. Die berechneten Werte für BOLD-Kontrast und fCNR von allen Messungen an allen Tieren, positive und negative Aktivierungen ohne Schwellenwert, werden Pixel für Pixel in Histogramme für BOLD-Kontrast und fCNR gefüllt. Die Verteilungen für BOLD-Kontrast (links) und fCNR (rechts) sind für 7.0 Tesla (unten) und 11.7 Tesla (oben) sowie für Aktivierung (Balken) und kontralaterale Seite (Linie) in Abbildung 9.7 gegenübergestellt.

Alle vier Verteilungen sind normiert, d. h. der jeweilige Flächeninhalt ist 1. Die Verteilungen der kontralateralen Seite (Kurven) zeigen in allen vier Teilen eine symmetrische Gaußverteilung um Null. Das bedeutet, es werden gleich viel positive wie negative Pixel in den ROIs detektiert, da es sich bei der kontralateralen Seite um Rauschen handelt. Wie zuvor sind die Kurven für 7.0 Tesla (unten) gestrichelt und die Kurven für 11.7 (oben) als durchgezogene Linie dargestellt. Die Kurve der Verteilung des BOLD-Kontrastes für 7.0 Tesla ist breiter als die der Verteilung für 11.7 Tesla, da das 11.7 Tesla-System (ohne Schwellenwert) eine bessere Empfindlichkeit und höheres tSNR besitzt. Das führt dazu, dass das Rauschen geringer wird. Die Verteilungen der kontralateralen Seite (Kurven) für fCNR sind nahezu identisch und deutlich schmäler als für BOLD-Kontrast (unterschiedliche Skalierung)

Die Verteilungen der aktivierten Seiten (Balken) zeigen eine asymmetrische Verteilung zu positiven Werten hin, da hier eine Aktivierung vorliegt. Die Verteilungen besitzen für 7.0 Tesla und 11.7 Tesla eine ähnliche Form, wobei die Verteilungen für fCNR deutlich schmäler als für BOLD-Kontrast sind (unterschiedliche Skalierung). Die BOLD-Aktivierung tritt ab den Werten von 0.7 % bei 11.7 Tesla und 1.0 % bei 7.0 Tesla deutlich aus dem Rauschen bzw. aus der Detektion von BOLD-Kontrast ohne Aktivierung hervor. Dies entspricht den Mittelwerten von AVG aus Abschnitt 9.2. Das fCNR tritt ab den Werten von ca. 0.4 % bei beiden Feldstärken aus dem Rauschen bzw. aus der Detektion von fCNR ohne Aktivierung hervor. Die hier vorgestellte Gruppenanalyse analysiert sowohl ROIs mit Aktivierung, als auch ROIs der kontralateralen, nicht aktivierten Seite. Auch hier wurde kein Anstieg von BOLD-Kontrast mit steigender Feldstärke beobachtet. Die Aussagen über eine unterschiedliche Empfindlichkeit sowie die Aussagen über nahezu identische Werte von BOLD-Kontrast bei 7.0 und 11.7 Tesla können dagegen bekräftigt werden.

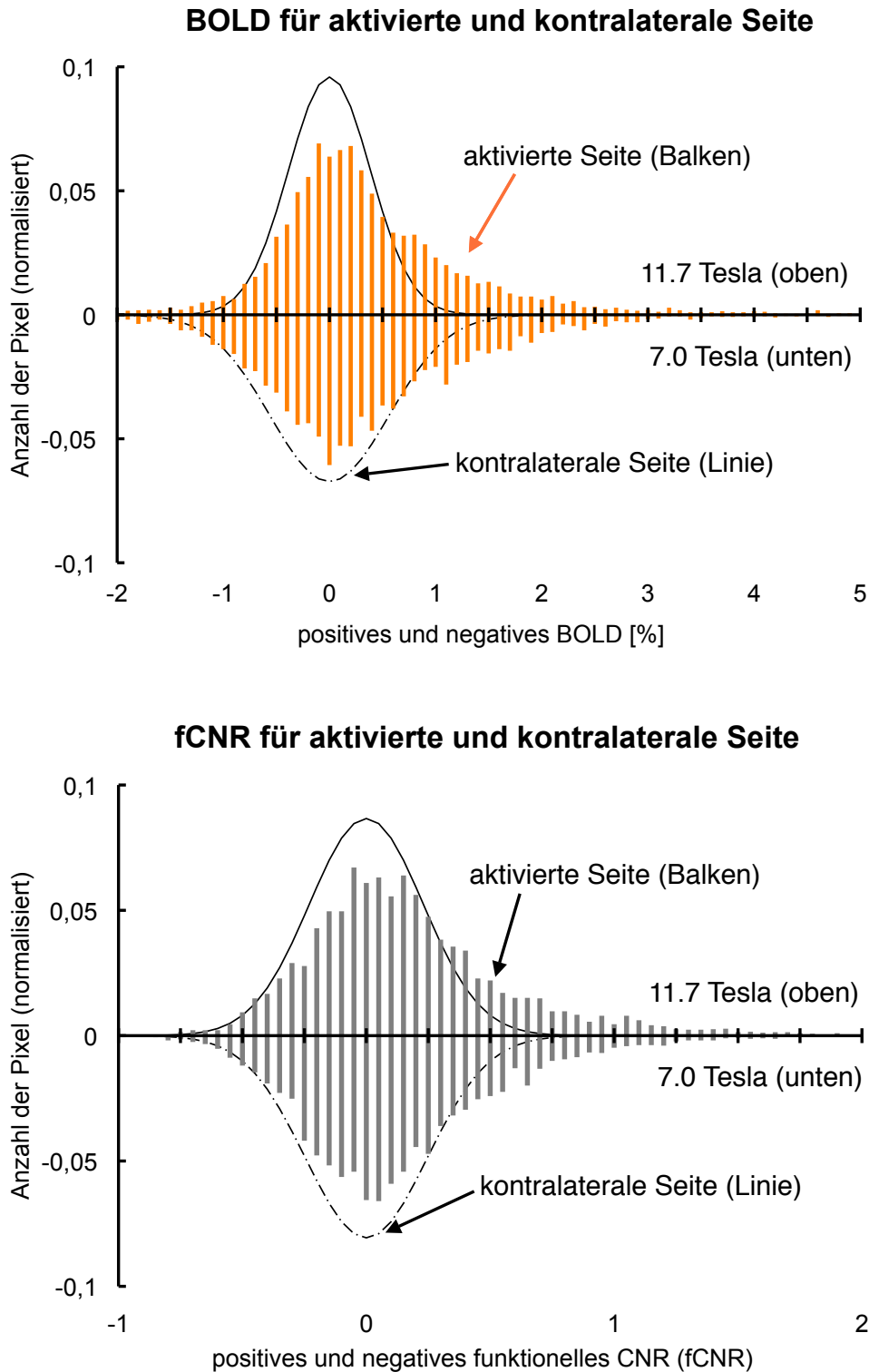


Abbildung 9.7.: Verteilungen von BOLD-Kontrast (oben) und fCNR (unten) in einem ROI der Aktivierung (Balken) gegenüber einem vergleichbaren ROI auf der kontralateralen Seite (Kurve) für 7.0 Tesla (negative Werte) und 11.7 Tesla (positive Werte).

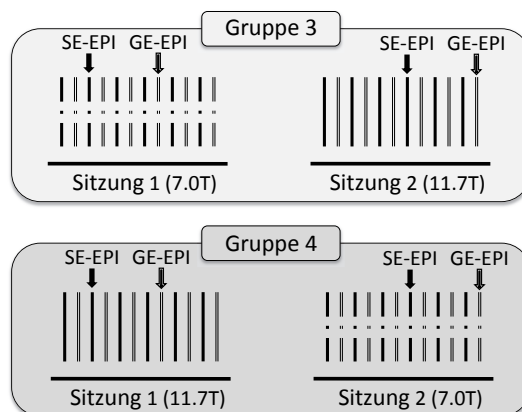


Abbildung 9.8.: Übersicht über das Studiendesign der Studie *GE-SE-Feldvergleich* bei 7.0 und 11.7 Tesla. Innerhalb einer Sitzung werden je vier bis sechs SE-EPI- und GE-EPI-Messungen alternierend bei einer Feldstärke gemessen und die Sitzung später bei der anderen Feldstärke wiederholt. Die Gruppen 3 und 4 unterscheiden sich in der Reihenfolge der Nutzung der Systeme.

9.6. GE-SE-Feldvergleich

Die bisherigen Studien werden mit der SE-EPI-Sequenz durchgeführt, die ausschließlich dynamische Effekte messen kann. Daher wird in der zweiten Studie auch die GE-EPI-Sequenz verwendet, die neben den dynamischen Effekten auch statische Effekte misst. In der zweiten Studie *GE-SE-Feldvergleich* werden pro Tier und Sitzung je vier bis sechs SE-EPI- und GE-EPI-Messungen alternierend an einem einzelnen MRT-System durchgeführt, siehe Abbildung 9.8. Der Stress der Verlegung wird somit vermieden und es können pro System mehr Messungen in einer Sitzung aufgenommen werden. Die Tiere (350 bis 450 g) werden ebenfalls in zwei Gruppen aufgeteilt, die sich in der Startreihenfolge der Systeme unterscheiden. Beide Gruppen werden dann zwei Wochen später an dem jeweils anderen MRT-System nochmal untersucht. Insgesamt werden pro Tier vier Sitzungen aufgenommen. Gruppe 3 startet bei 7.0 Tesla und wird zwei Wochen später bei 11.7 Tesla gemessen. Gruppe 4 startet bei 11.7 Tesla und wird zwei Wochen später bei 7.0 Tesla gemessen.

Die fMRT-Messungen beider Studien werden mit den gleichen geometrischen Parametern wie die SE-EPI-Messungen in der Studie zuvor aufgenommen. Fünf Schichten mit einer Schichtdicke $d = 2$ mm, $FOV = 25.6$ mm und Matrixgröße von 64 Pixel führen zu einer 2D-Auflösung von $400\mu\text{m}$. Die Repetitionszeit betrug an beiden Systemen $TR = 3000$ ms, die Echozeit betrug an beiden Systemen $TE = 25$ ms für SE-EPI- und $TE = 16$ ms für GE-EPI-Messungen.

Abbildung 9.9 zeigt die BOLD-Aktivierung (links) samt Zeitverlauf des BOLD-Signals (rechts) nach Aufnahme durch SE-EPI- und GE-EPI-Messungen bei 7.0 und 11.7 Tesla. Diese Karten werden ausgewählt, da sie einerseits die Qualität der EPI-

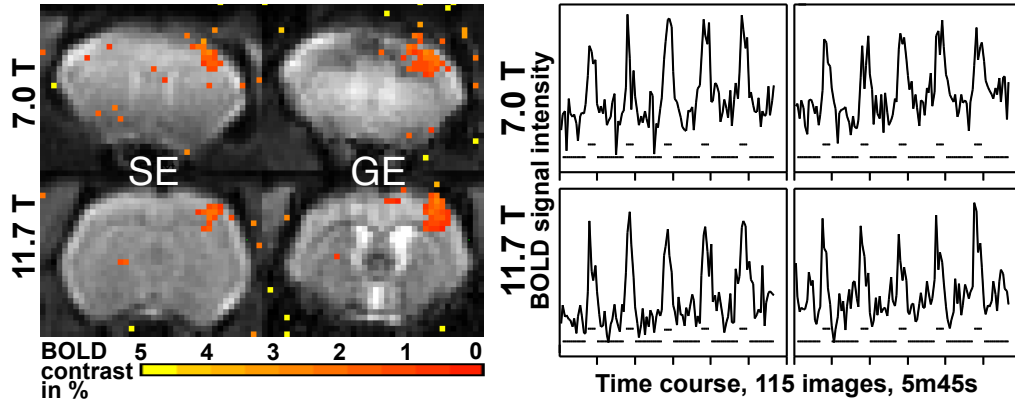


Abbildung 9.9.: Beispiel der BOLD-Aktivierung mit zugehörigem Zeitverlauf von SE-EPI und GE-EPI bei 7.0 und 11.7 Tesla, dabei ist die BOLD-Aktivierung bei beiden Feldstärken ähnlich und die BOLD-Aktivierung bei GE-EPI deutlich größer als bei SE-EPI (links). Die Zeitverläufe der BOLD-Aktivierungen entsprechen dem Stimulationsparadigma (horizontaler Striche), weisen ähnliche Amplitude und Rauschen auf (rechts).

Daten zeigen, als auch die Größe des Clusters repräsentativ darstellen.

BOLD-Aktivierung können in alle Tieren, in allen Sitzungen und in allen Messungen detektiert werden. Anschließend werden die Clusterparametern MIN, AVG, MAX und CS berechnet. Trotzdem zeigt sich auch hier eine starke Variabilität, sowohl zwischen den Messungen innerhalb einer Sitzung und zwischen den unterschiedlichen Sitzungen an einem Tier, als auch zwischen den verschiedenen Tieren. Daher werden für jedes Tier und jede Sitzung das Verhältnis von Clusterparametern von GE-EPI- zu SE-EPI-Messungen (GE/SE) individuell berechnet, um so eine vergleichbare und stabile Messgröße für die BOLD-Aktivierung pro Messeinheit zu erhalten. Tabelle 9.3 zeigt das GE/SE -Verhältnis $R_x = x(GE)/x(SE)$ für beide

Tabelle 9.3.: GE/SE -Verhältnis $R_x = x(GE)/x(SE)$ der Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS.

	7.0 T	11.7 T	11.7T/7.0T
R_{MIN}	0.6 ± 0.3	0.8 ± 0.2	1.42
R_{AVG}	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.25
R_{MAX}	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.01
R_{CS}	3.3 ± 0.8	3.4 ± 1.1	1.03

Feldstärken gemittelt über alle Messungen. Es können keine signifikanten Unterschiede für die Verhältnisse R_{MIN} , R_{AVG} , R_{MAX} und R_{CS} zwischen den beiden Feldstärken gefunden werden, siehe Tabelle 9.3 und Abbildung 9.10. Für beide Feldstärken ist das Verhältnis $R_{MIN} < 1$, da MIN bei SE-EPI-Messungen größer ist

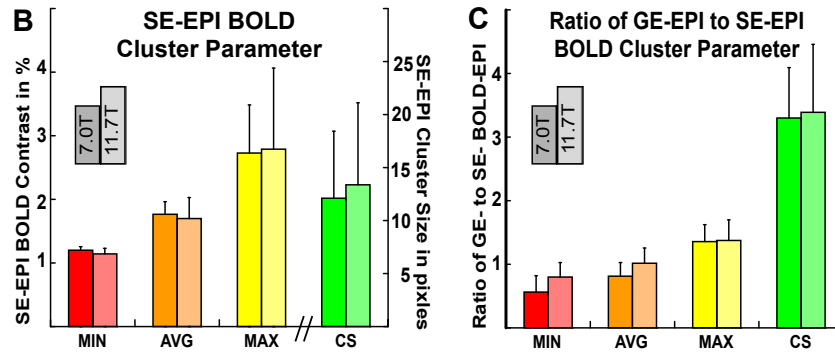


Abbildung 9.10.: BOLD-Kontrast der für *SE-Feldvergleich* (links) und GE/SE-Verhältnis für $R_x = x(GE)/x(SE)$ (rechts) der Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS bei 7.0 und 11.7 Tesla.

als bei GE-EPI-Messungen. Das bedeutet, dass GE-EPI-Messungen sensitiver auf kleine BOLD-Kontraste sind. Für beide Feldstärken ist das Verhältnis $R_{AVG} \approx 1$, das heißt, dass SE-EPI-Messungen und GE-EPI-Messungen im Mittel den gleichen BOLD-Kontrast haben. Außerdem ist das Verhältnis $R_{MAX} > 1$, das heißt, dass GE-EPI-Messungen in der Spitze höhere BOLD-Kontraste liefern. Für beide Feldstärken ist zudem das Verhältnis $R_{CS} \approx 3.3$, das heißt, dass bei GE-EPI-Messungen Cluster dreimal größer sind als mit SE-EPI-Messungen. GE-EPI-Messungen detektieren somit kleine BOLD-Aktivierungen besser als SE-EPI-Messungen, zeigen den gleichen Wert für den mittlere BOLD-Kontrast im Cluster an, messen im Zentrum der Aktivierung einen höheren BOLD-Kontrast und detektieren mehr Pixel pro Cluster als SE-EPI. Daher eignet sich GE-EPI-Messungen für die Untersuchungen und das Auffinden von kleinen und unbekannten Strukturen. SE-EPI-Messungen hingegen zeigt nur die reine Aktivierung und eignet sich daher für die genaue Untersuchung an Aktivierungen besser als GE-EPI-Messungen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, unter der Voraussetzung, dass SE-EPI-Messungen keinen Gewinn an BOLD-Kontrast bringen, dass auch GE-EPI-Messungen keinen Gewinn an BOLD-Kontrast bringen, obwohl neben den statischen Effekten auch dynamische Effekte zum BOLD-Effekt beitragen.

10. Einfluss der räumlichen Auflösung auf das BOLD-Signal bei 11.7 Tesla

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchungen des BOLD-Signals bei räumlichen Auflösungen von bis zu $75\text{ }\mu\text{m}$ wiedergegeben. Dazu werden die Quadratur-Oberflächenspule (QSC) und die Vierkanal-Oberflächenspule (4SC) verwendet und die Vor- und Nachteile der beiden Oberflächenspulen für BOLD-Untersuchungen ausgewertet. Zudem werden SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen mit unterschiedlichen Sequenzparametern verwendet, um im Bereich höchster räumlicher Auflösung Bildqualität und Signalstärke zu untersuchen. Die hochaufgelösten Daten werden mit einem Clusteralgorithmus ausgewertet und die Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS bestimmt. Bei den höchsten Auflösungen von $75\text{ }\mu\text{m}$ erscheinen die vormalig homogenen Cluster getrennt bzw. separiert, deshalb wird eine Verschmierung der Pixel mit einem Gaussfilter untersucht. Neben S1FL-Aktivierungen werden auch S2- und Thalamus-Aktivierungen detektiert und untersucht. Die Aktivierungen zeigen bei hohen Auflösungen neue Strukturen, wie z. B. kortikale Schichten, die auf ihre neuronalen und anatomischen Zusammenhänge hin untersucht werden. Zuletzt wird die Abhängigkeit des BOLD-Signals von der dreidimensionalen Auflösung bei 11.7 Tesla diskutiert.

10.1. Eigenschaften der Oberflächenspulen

Es werden Aufnahmen mit unterschiedlichen Auflösungen gemacht, um zu untersuchen, welche Auflösungen weitere Details der Aktivierung detektieren können. Dazu steht neben der QSC auch die 4SC mit paralleler Bildgebung durch den GRAPPA-Rekonstruktionsalgorithmus zur Verfügung. Abbildung 10.1 zeigt die koronale Schicht durch ein Phantom für die QSC (links) und die 4SC (mittig) und die koronale Aufnahme eines Rattenkopfes mit 4SC (rechts). Das horizontale dunkle Band der lokalen SNR-Minima aufgrund der Spulengeometrie ist in der Mitte der Aufnahme deutlich zu erkennen. Da die Signalstärke einen entscheidenden Beitrag zur Berechnung des BOLD-Kontrastes liefert, wird das Signalverhalten genauer untersucht. Die rote Einfärbung begrenzt die Regionen höchster Signalintensität und zeigt die Probleme der 4SC gegenüber der QSC. Zwischen den vier Spulenelementen entstehen starke Signalinhomogenitäten. Die Minima verlaufen bei der QSC vertikal und bei der 4SC sowohl vertikal, als auch horizontal. Die vertikalen lokalen Signalminima können vernachlässigt werden, da die aktivierten Regionen seitlich (S1FL, S2) bzw. tiefer (Thalamus) im Gehirn liegen. Das horizontale lokale Signalminimum der 4SC kann allerdings einen großen Einfluss auf das BOLD-Signal haben,

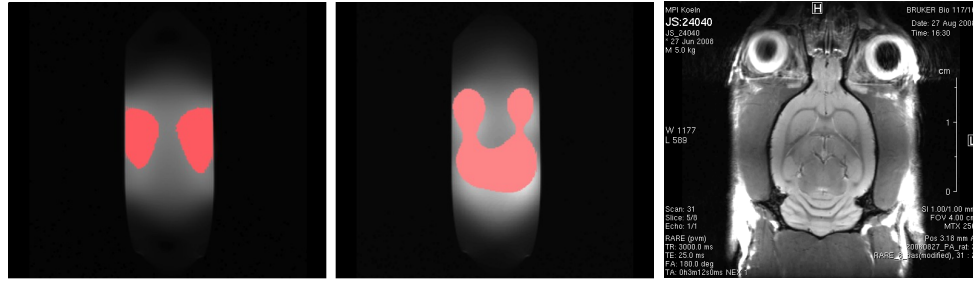


Abbildung 10.1.: Signalprofil der QSC (links) und der 4SC (mittig) im Phantom. Durch die einzelnen Spulenelemente entstehen lokale Signalmaxima und -minima. Koronale Aufnahme eines Rattenkopfes mit 4SC (rechts) mit gleichem Profil.

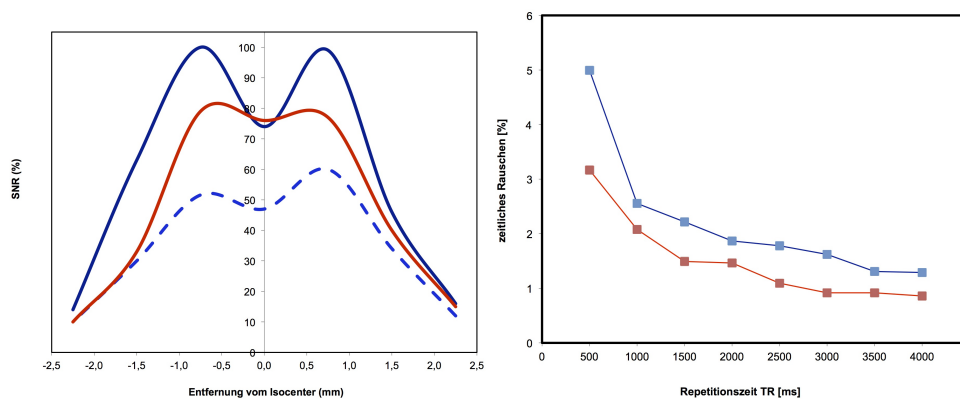


Abbildung 10.2.: Signalverteilung (links) und tSNR (rechts) für QSC und 4SC. Die 4SC (blau) hat ein höheres SNR, aber auch ein höheres Rauschen als die QSC (rot). Die Signalverteilung für 4SC mit Beschleunigung $R=2$ (gestrichelt, links).

wenn die 4SC mittig über dem Kopf positioniert wird. Die 4SC wird daher nicht mittig über dem Kopf befestigt, sondern so gelegt, dass die Zielregion der Aktivierung, z. B. die S1FL-Region, unter den beiden hinteren und zugleich sensitiveren Spulenelementen liegt. Das SNR der 4SC liegt oberhalb des SNR der QSC, siehe Abbildung 10.2 (links). Mit der 4SC und dem GRAPPA-Rekonstruktionsalgorithmus bietet die parallele Bildgebung eine Verkürzung von Aufnahmezeit und Echozeit bei gleicher Auflösung. Durch den Beschleunigungsfaktor $R = 2$ (gestrichelte Kurve, links) kann weiterhin eine Echozeit von 16 bzw. 25 ms erreicht werden, allerdings fällt das SNR um 50 % und liegt weit unterhalb des SNR der QSC.

Für die BOLD-Untersuchung spielt außerdem tSNR eine große Rolle, da zeitliche Schwankungen die Detektion des BOLD-Signals verringern. Abbildung 10.2 (rechts) zeigt die zeitliche Stabilität des Signals in Abhängigkeit der Repetitionszeit TR. Bei langen Repetitionszeiten von 3000 – 4000 ms liegt tSNR mit der QSC bei 1 %

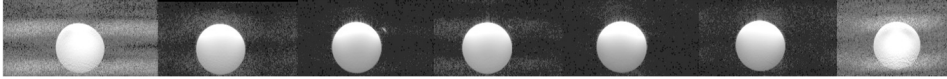


Abbildung 10.3.: Artefakte in benachbarten Schichten aufgrund der GRAPPA-Beschleunigungsfaktor $R = 2$.

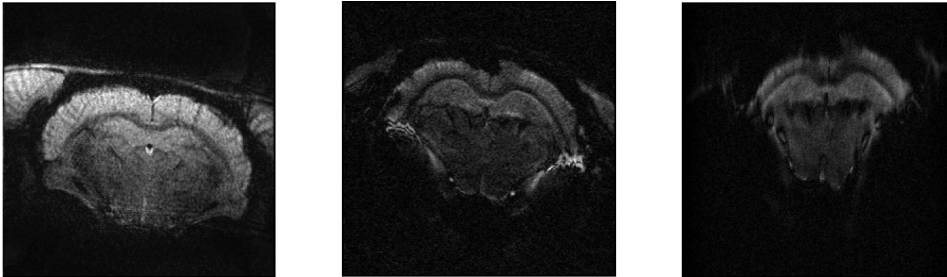


Abbildung 10.4.: Abhängigkeit der Bild-Verzerrungen von der spektralen Bandbreite (BW) für 4SC (links, $BW = 555$ kHz und $R = 2$) und QSC (mittig, $BW = 555$ kHz; rechts, $BW = 150$ kHz).

und mit der 4SC bei unter 1.5 %. Bei kürzen Repetitionszeiten steigt das tSNR ab 2000 ms bei 4SC und 3000 ms bei QSC auf 2 %. Unter 1000 ms steigt das Rauschen auf Werte, die eine Detektion von BOLD-Signalen in der Größenordnung von 1–3 % verhindern. Daraus folgt, dass die 4SC nur für fMRT-Untersuchungen mit $TR \geq 3000$ ms eingesetzt wird.

Abbildung 10.3 zeigt häufig auftretende GRAPPA-Artefakte in der zentralen Schicht in einem Phantom durch Nutzung der 4SC. Deshalb muss darauf geachtet werden, dass die Aktivierung nicht in der mittleren Schicht detektiert wird. Diese Artefakte und die dicken Schichten (im Vergleich zur 2D-Auflösung) unterbinden eine sinnvolle Nutzung eines dreidimensionalen Clusteralgorithmus. Eine Reihe von GE-EPI-Aufnahmen ($TE = 16$ ms, $TR = 3000$ ms, Matrix $256 \cdot 256$ Pixel, $FOV = 19.2$ mm, Auflösung $75 \cdot 75 \mu\text{m}$, Schichtdicke 1 mm, Beschleunigung $R = 2$) zeigen die Abhängigkeit der Bild-Verzerrungen von der spektralen Bandbreite (BW) für die 4SC (links, $BW = 555$ kHz, Beschleunigung $R = 2$) und für die QSC (mittig, $BW = 555$ kHz; rechts, $BW = 150$ kHz), Abbildung 10.4. Während die rechten beiden Aufnahmen zeigen, inwiefern die Bandbreite einen Einfluss auf die Aufnahmequalität hat, zeigt das linke Bild, inwiefern durch Nutzung der 4SC die Aufnahmequalität weiter verbessert werden kann. Eine Vergrößerung der BW führt zu weniger Verzerrungsartefakten. Das SNR der QSC ist bei dieser Auflösung allerdings zu gering, um BOLD-Signale zu detektieren. Ebenfalls zu erkennen ist, dass die 4SC ein breites FOV ausleuchtet und somit die Nackenmuskeln ebenfalls ausgeleuchtet werden. Durch die höhere Matrix entsteht zunächst eine längere Echozeit, die durch eine kürzere Echoposition, eine höhere Bandbreite und einen höheren Beitrag der partiellen Datennahme reduziert werden. Abbildung 10.5 zeigt die Verzerrungen der

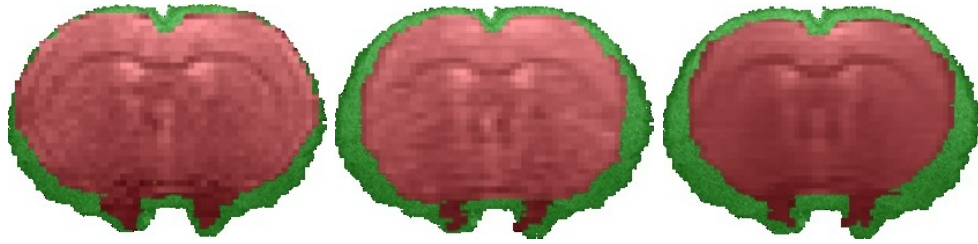


Abbildung 10.5.: EPI-Verzerrungen im Vergleich zu einer FLASH-Aufnahme (grün) mit 4SC: $R = 2$, $BW = 120$ kHz (links), $R = 2$, $BW = 250$ kHz (mittig), $R = 1$, $BW = 250$ kHz (rechts)

GE-EPI-Aufnahmen gegenüber einer FLASH-Aufnahme mit 4SC in Abhängigkeit von der Bandbreite und der Parameter der parallelen Bildgebung. Eine zu hohe Bandbreite erzeugt eine Stauchung der Aufnahme in Frequenzrichtung (horizontal), ein Beschleunigungsfaktor $R = 2$ kann die Stauchung allerdings minimal reduzieren.

Aufgrund der Verzerrungen wird bei sehr hohen Auflösungen $< 125 \mu\text{m}$ ausschließlich die 4SC verwendet. Diese liefert zwar eine geringere Homogenität, ein geringeres tSNR, dafür wird aber eine nahezu verzerrungsfreie Aufnahme, mit hohem SNR und geringer Echozeit generiert. Durch die hohe Bandbreite und die Beschleunigung kann ein Großteil der Matrix innerhalb der zur Verfügung stehenden Echozeit gemessen werden. Dadurch müssen weniger Datenpunkte durch partielle Datennahme aufgefüllt werden, was zu weniger Artefakten führt.

Die möglichen Auflösungen für Untersuchungen des BOLD-Kontrastes setzen sich somit aus den Matrizen 64, 128 und 256 sowie dem FOV von 25.6 mm, 19.2 mm und 16.0 mm zusammen.

- Matrix $64 \cdot 64$. 25.6 mm: $400 \mu\text{m}$, 19.2 mm: $300 \mu\text{m}$, 16.0 mm: $250 \mu\text{m}$.
- Matrix $128 \cdot 128$. 25.6 mm: $200 \mu\text{m}$, 19.2 mm: $150 \mu\text{m}$, 16.0 mm: $125 \mu\text{m}$.
- Matrix $256 \cdot 256$. 25.6 mm: $100 \mu\text{m}$, 19.2 mm: $75 \mu\text{m}$ (ausschließlich 4SC).

Bei kleinerem FOV als 25.6 cm muss sichergestellt werden, dass der Kopf auf 1 – 2 mm genau mittig positioniert ist, weil sich das Zentrum der EPI-Sequenz nicht aus der koronalen Achse verschieben lässt.

Die Driftkorrektur *PZMV* (period zero mean variance) in *Stimulate* korrigiert den Effekt, wenn sich die mittlere Intensität des BOLD-Signals im Zeitverlauf ändert. Gradientenerwärmung führt zu einem Frequenzdrift und zu einer Verschiebung der MRT-Aufnahmen in x -Richtung während der unterschiedlichen Zeitpunkte der Aufnahmestapel. Dadurch entstehen Linienartefakte in den BOLD-Karten an horizontalen Übergängen, wie z. B. um das Corpus Callosum und am Übergang vom Kortex zum Schädel, siehe Abbildung 10.6. Linienartefakte befinden sich in den letzten Schichten der Aufnahmestapel oberhalb und in den ersten Schichten derselben

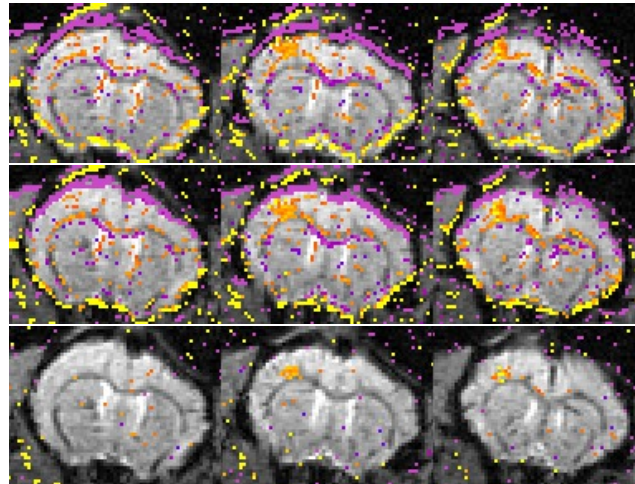


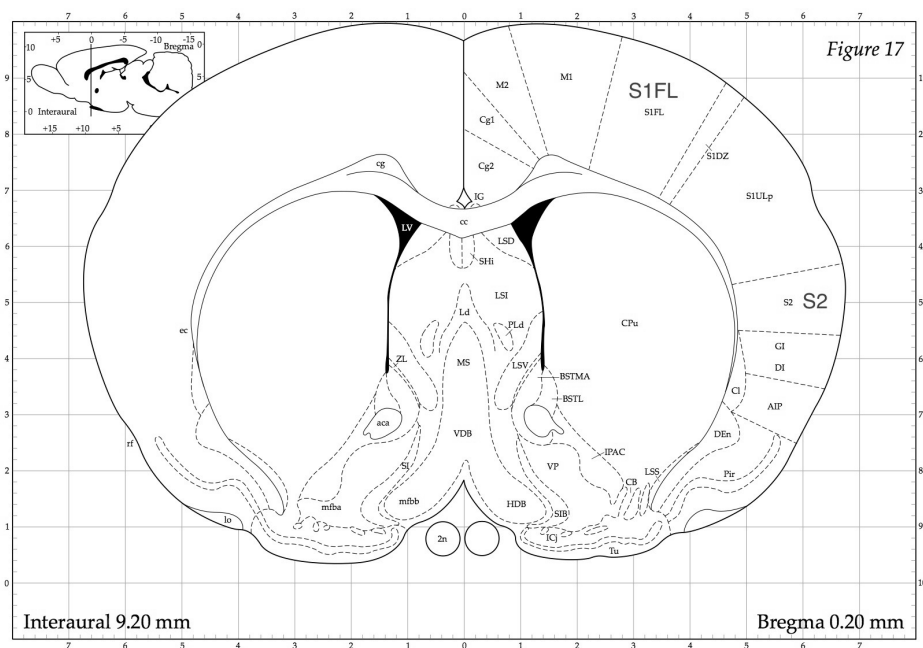
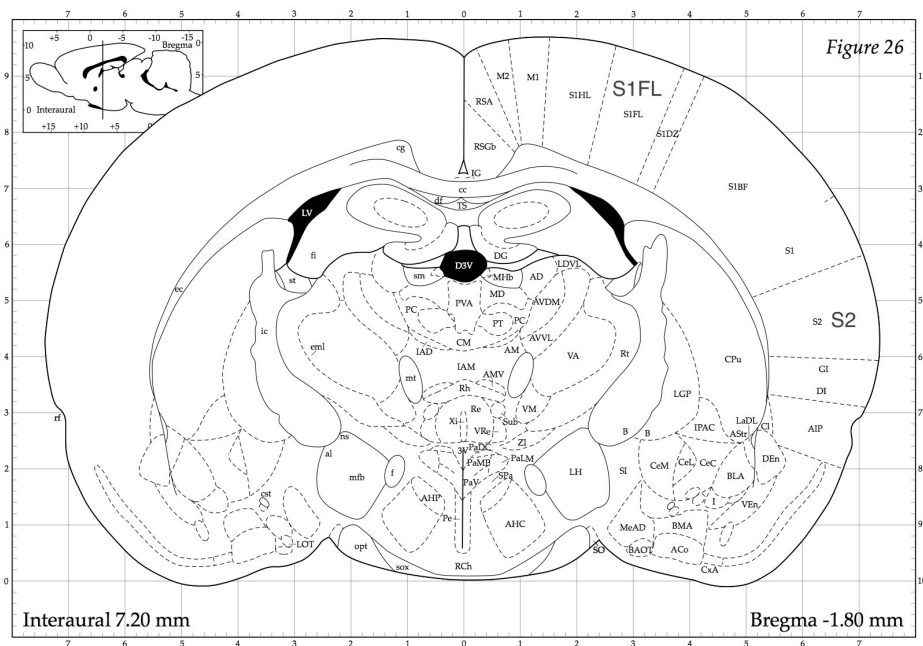
Abbildung 10.6.: Einfluss der Driftkorrektur *PZMV* in *Stimulate* auf die BOLD-Aktivierung dreier benachbarter Schichten (Reihe). Letzter (oben) und erster (mittig) Zeitpunkt der Aufnahmestapel mit Vertrauensniveau 99 %, erster Zeitpunkt mit 95 % (unten).

Aufnahmestapel unterhalb der Stelle der Dichteänderung. Bei Verzicht auf die Driftkorrektur *PZMV* werden diese Signaländerungen nicht als BOLD-Aktivierung interpretiert, allerdings ist die gefundene BOLD-Aktivierung dadurch stark verkleinert und es muss ein niedrigeres Vertrauensniveau von z. B. 95 % anstatt 99 % gewählt werden.

Alle Daten wurden auf Linienartefakte untersucht und Aufnahmen mit Artefakten ausgeschlossen. Ein Drift wurde nach Installation einer Shimheizung deutlich weniger detektiert.

10.2. S1FL-Aktivierungen

Aktivierungen der S1FL-Region stellen die größten und am meisten reproduzierbaren Aktivierungen, deshalb werden an diesen die SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen verglichen, die beiden Oberflächenspulen gegenübergestellt sowie die Beschleunigung der 4SC mit unterschiedlichen Auflösungen untersucht. Abbildung 10.7 zeigt das Schema zweier axialer Schnitte des Rattengehirns bei -1.8 mm und -0.2 mm relativ zum Bregma. Während sich die äußere Form des Gehirns innerhalb dieser 2 mm stark verändert, sich viele Regionen überlappen und ihre Position verändern, bleiben die S1FL- und die S2-Regionen relativ konstant und können daher detektiert werden. Die S1FL-Region hat eine Länge von 3.3 mm und reicht von Position -2.1 mm bis 1.2 mm relativ zum Bregma. Die S2-Region hat eine Länge von 4.1 mm und reicht von Position -3.6 mm bis 0.5 mm relativ zum Bregma. Die beiden Regionen überlappen sich somit um 2.6 mm in einem Bereich von -2.1 mm bis 0.5 mm .



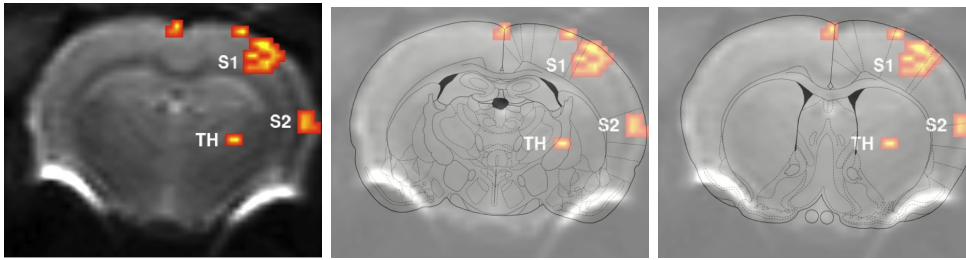


Abbildung 10.8.: S1FL-, S2- und Thalamus-Aktivierung innerhalb einer Schicht bei einer Auflösung von $400\,\mu\text{m}$ und 2 mm Schichtdicke mit SE-EPI und QSC. Zudem sind Verzerrungen um die Ohrkanäle zu erkennen.

Abbildung 10.8 (links) zeigt die Aktivierung von S1FL, S2 und Thalamus mit der QSC und einer Auflösung von $400\,\mu\text{m}$. Die beiden Schnitte des Paxinos-Atlas (Paxinos und C. Walter, 1998) aus Abbildung 10.7 werden zum Vergleich der Regionen hinter die halbtransparente Aufnahme gelegt. Sie zeigen, wie sehr sich die Struktur innerhalb der Schichtdicke von 2 mm verändert. Die geometrische Verschmierung in der 2 mm dicken MRT-Aufnahme führt dazu, dass die S1FL-Aktivierung (mittig) sowie Thalamus-Aktivierung und Corpus Callosum (rechts) nicht mit den Schnitten und der Beschriftung des Atlas übereinstimmen. Allerdings sind S2- und Thalamus-Aktivierungen bei dieser Auflösung sehr selten. Für die Detektion einer Substruktur sind daher Aufnahmen mit dünneren Schichten äußerst entscheidend. Zudem ist eine Aktivierung in der abfließenden Vene des Superior Sagittal Sinus, oben zwischen den beiden Hemisphären, zu erkennen. Hierbei handelt es sich nicht um eine Aktivierung der benachbarten Region, sondern lediglich um eine Änderung der Oxygenierung in den Venen nach der Aktivierung. In diesen Venen ist die Signaländerung trotz Zuflusses von benachbarten Regionen stark genug, um ein BOLD-Signal zu erzeugen. Eine BOLD-Aktivierung entlang einer nachfolgenden Venole oder Vene ist also abhängig von der Stärke der Aktivierung und von der Verdünnung mit weniger oxygeniertem Blut.

Ein Vergleich der S1FL-Aktivierungen mit alternierenden SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen innerhalb einer Sitzung ist in Abbildung 10.9 zu sehen. SE-EPI (beginnend) und GE-EPI werden zunächst jeweils 6 Mal alternierend aufgenommen (oben und mittig), anschließend werden 6 GE-EPI-Messungen aufgenommen. Aktivierungen mit GE-EPI, gut zu erkennen an den weißen Pixeln des Ventrikels in der unteren linken Ecke, liefern durchgehend größere Aktivierungen. Die Mittelwerte für die jeweils ersten 6 Messungen zeigen $AVG = 1.6\%$, $MAX = 2.3\%$ und $CS = 11$ Pixel mit SE-EPI und $AVG = 1.5\%$, $MAX = 2.5\%$ und $CS = 22$ mit GE-EPI. In einem zentralen ROI von 3×3 Pixeln ergab sich $AVG = 1.6\%$, $MAX = 2.1\%$ und $CS = 7.3$ für SE-EPI und $AVG = 1.7\%$, $MAX = 2.4\%$ und $CS = 8.8$ für GE-EPI. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Aktivierung sowohl für SE-EPI als auch für GE-EPI homogen verteilt ist. Die $CS = 11$ entsprechen einer Größe von 0.18 cm^2 bei SE-EPI,

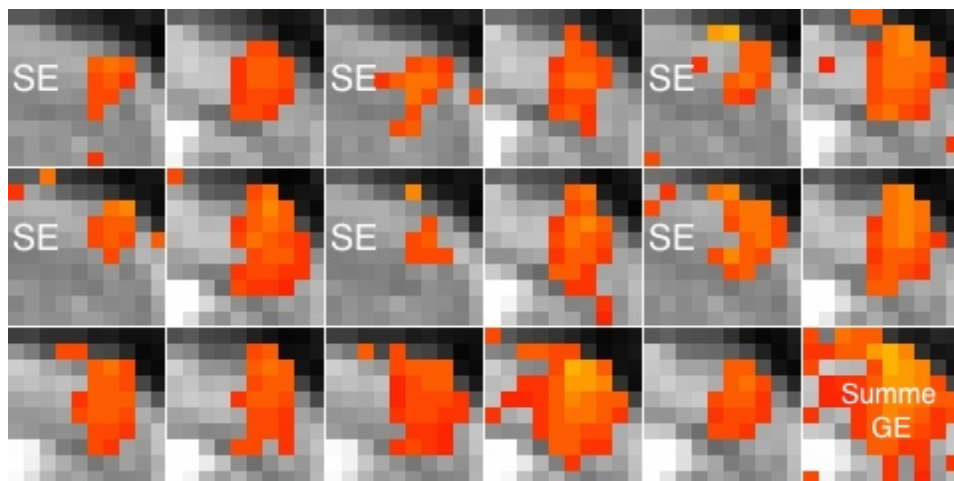


Abbildung 10.9.: Ausschnitt aus einer Untersuchung mit alternierenden S1FL-Aktivierungen mit SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen. Aktivierungen mit SE-EPI (1, 3, 5 in oben und mittig) zeigen weniger Pixel als GE-EPI (2, 4, 6 in oben und mittig, alle unten).

die $CS = 22$ entsprechen einer Größe von 0.35 cm^2 bei GE-EPI.

Abbildung 10.10 zeigt die BOLD-Aktivierungen in der S1FL-Region des Kortex mit einer Schichtdicke von 1 mm im Vergleich zum Atlas in vier benachbarten Schichten. Neben der S2-Aktivierung sind außerdem Artefakte aufgrund der Ohrkanäle und entlang des Kortex zu erkennen. Die dünneren Schichten von 1 mm und die Auflösung von $300 \mu\text{m}$ erlauben eine Detektion der S1FL-Aktivität über mehrere Schichten. Die Aufnahmen weisen auf eine Struktur der Aktivierung in mehreren Schichten hin. Die Auflösung ist aber zu gering, als dass eine Struktur in der Aktivierung quantitativ analysiert werden kann.

Abbildung 10.11 zeigt die BOLD-Aktivierung bei $150 \mu\text{m}$ Auflösung und 1 mm mit QSC mit SE-EPI (links, mittig) und GE-EPI (rechts). Die Aufnahmen zeigen häufig kein detektierbares BOLD-Signal, da die Auflösung mit der QSC zu hoch ist und die aktivierten Pixel mit dem geringen SNR nicht mehr entsprechend detektieren können. Detektierte Cluster sind erscheinen zudem häufig zusammenhanglos.

Abbildung 10.12 zeigt die BOLD-Aktivierung mit der 4SC (GE-EPI-Sequenz, Auflösung $300 \mu\text{m}$, Schichtdicken 1 mm) mit Beschleunigung ($R = 2$, oben) und ohne Beschleunigung ($R = 1$, unten) der parallelen Bildgebung. Es ist deutlich zu erkennen, dass mit $R = 2$ weniger Artefakte auftreten und ein stärkeres BOLD-Signal erzielt wird. Daher wird die 4SC in den folgenden Messungen ausschließlich mit Beschleunigung $R = 2$ verwendet.

Aufnahmen unterschiedlicher Auflösung mit der 4SC und $R = 2$ zeigen große und zusammenhängende Aktivierungen, siehe Abbildung 10.13. Die Aufnahmen werden mit der GE-EPI-Sequenz mit Schichtdicken von 1 mm und Auflösungen von $300 \mu\text{m}$ (links), $150 \mu\text{m}$ (mittig) und $75 \mu\text{m}$ (rechts) gemacht. Im Vergleich zu den Aufnah-

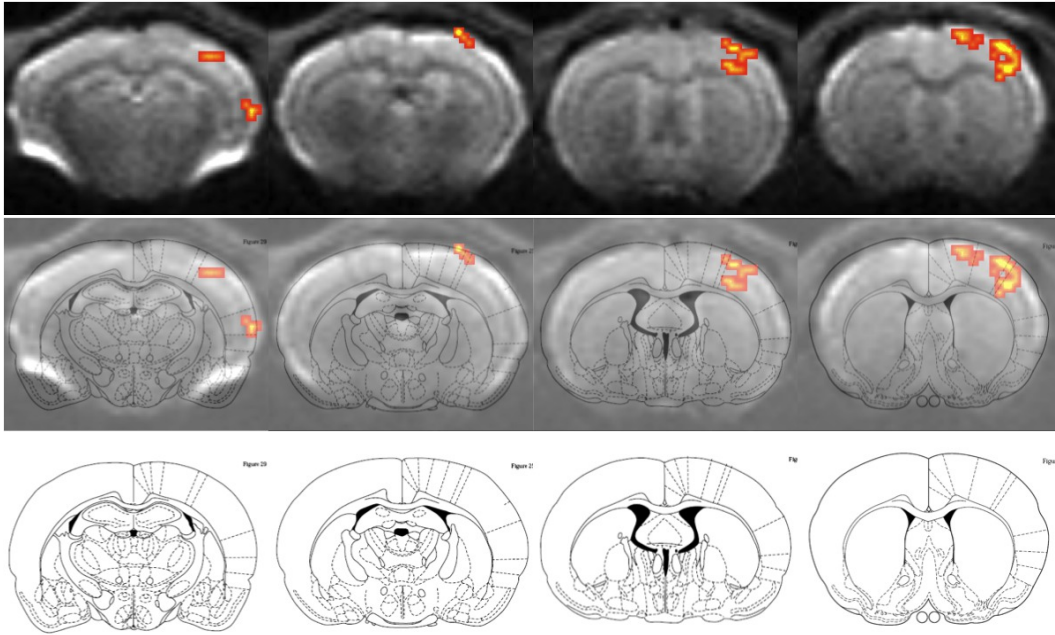


Abbildung 10.10.: Vergleich von SE-EPI-Aufnahmen (oben) und Überlagerung (mitig) mit den zugehörigen Schichten des Paxinos-Atlas (Paxinos und C. Walter, 1998) (unten) mit der QSC und einer Auflösung von $300\ \mu\text{m}$. Die BOLD-Aktivierung erstreckt sich über vier Schichten von je $1\ \text{mm}$.

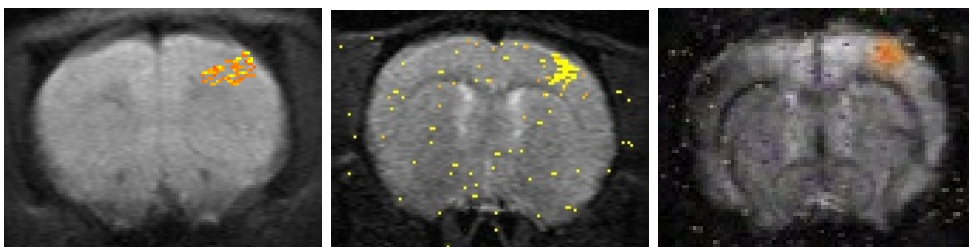


Abbildung 10.11.: BOLD-Aktivierung bei $150\ \mu\text{m}$ Auflösung mit QSC mit SE-EPI (links, mittig) und GE-EPI (rechts).

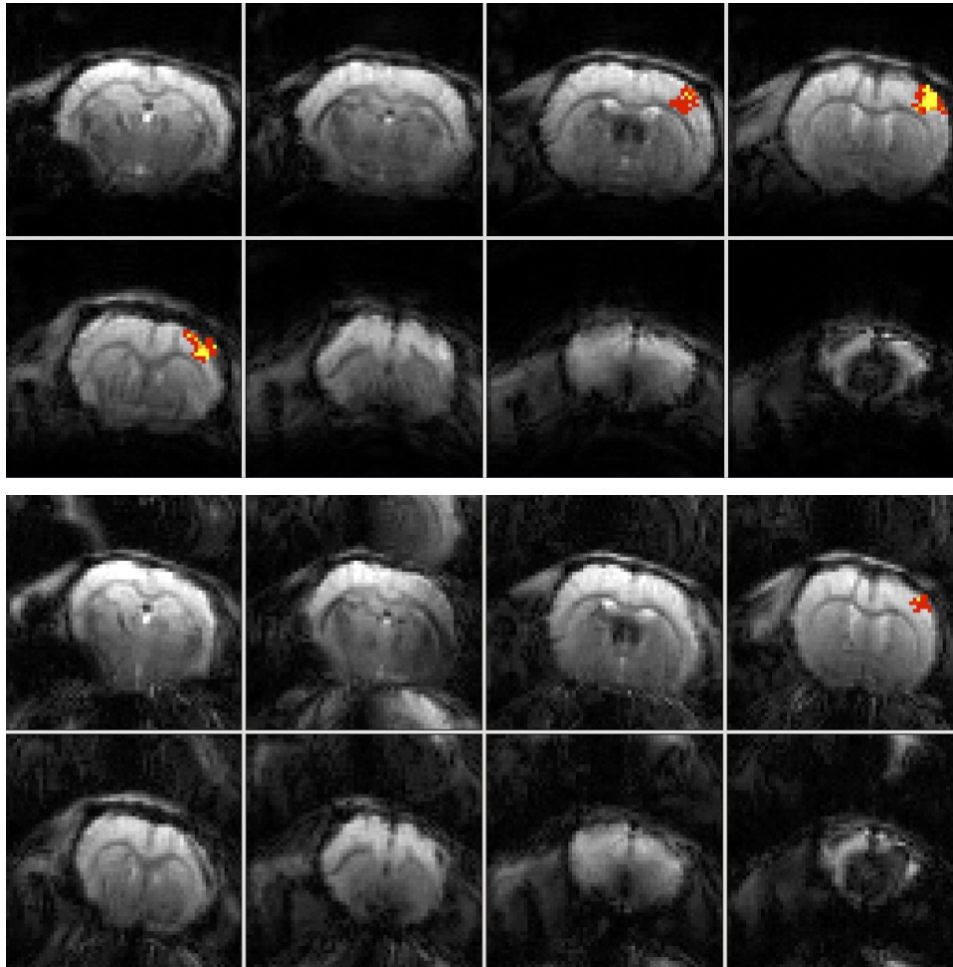


Abbildung 10.12.: BOLD-Aktivierung mit ($R = 2$, oben) und ohne ($R = 1$, unten) Beschleunigung der parallelen Bildgebung, GE-EPI-Sequenz, einer Auflösung von $300\ \mu\text{m}$ und einer Schichtdicken von $1\ \text{mm}$.

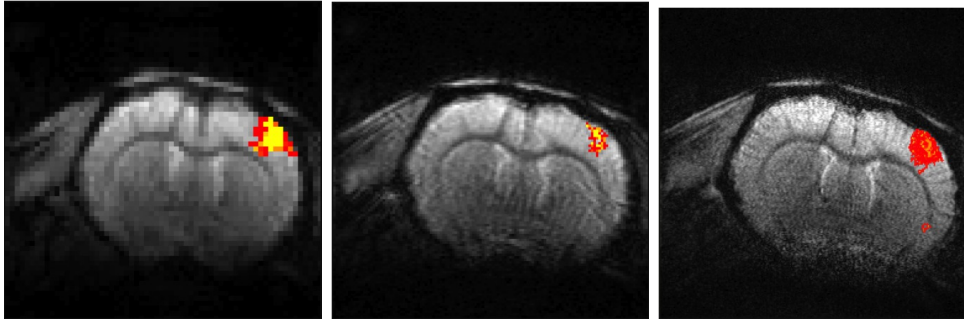


Abbildung 10.13.: Verschiedene Auflösungen mit GE-EPI-Sequenz und 4SC bei $300\,\mu\text{m}$ (links), $150\,\mu\text{m}$ (mittig) und $75\,\mu\text{m}$ (rechts) Auflösung. Schichtdicke jeweils 1 mm.

men mit QSC zeigen die Cluster größere, stärkere und reproduzierbare Aktivierungen und weniger Artefakte in den GE-EPI-Aufnahmen. Außerdem sind Auflösungen bis $75\,\mu\text{m}$ möglich. Auf SE-EPI-Aufnahmen mit 4SC wird in diesen Untersuchungen verzichtet, da die Aufnahmen zu diesem Zeitpunkt unter unerklärlichen Artefakten in Form von horizontalen Verschmierungen und Signalverlust leiden, siehe Abbildung 10.14.

Tabelle 10.1 zeigt die Anzahl der aktivierten Pixel mit paralleler Bildgebung bei unterschiedlichen Auflösungen und unterschiedlichem Vertrauensniveau an drei verschiedenen Tieren. Dabei wird bei Matrizen der Größe $64 \cdot 64$ und einer Beschleunigung von $R = 2$ die fünffache Menge an aktivierten Pixel detektiert. Die Beschleunigung führt zu weniger Artefakten und somit zu mehr detektierter BOLD-Aktivierung. Matrizen mit einer Größe von $128 \cdot 128$ zeigen keine merklichen Unterschiede zwischen $R = 1$ und $R = 2$. Bei Matrizen von $256 \cdot 256$ und einer Auflösung von $75\,\mu\text{m}$ wird aufgrund der großen Matrix und einer daraus resultierenden langen Echozeit ausschließlich eine Beschleunigung von $R = 2$ verwendet. Zwischen den Tieren gibt es starke Unterschiede, z. B. bei 32 gegenüber 14 Pixeln (64 , 99 %, $R=1$), 10 gegenüber 3 Pixeln (64 , 99.9 %, $R=1$) und 56 gegenüber 103 Pixeln (128 , $R=1$). Abbildung 10.15 zeigt Gaussfilter mit unterschiedlichen Radien bei einer GE-EPI-

Tabelle 10.1.: Anzahl der aktivierten Pixel mit paralleler Bildgebung

Matrix		$64 \cdot 64$		$64 \cdot 64$		$128 \cdot 128$	
Auflösung (in μm)		$300 \cdot 300$		$300 \cdot 300$		$150 \cdot 150$	
Vertrauensniveau		99.0 %		99.9 %		99.0 %	
Beschleunigung		$R = 1$	$R = 2$	$R = 1$	$R = 2$	$R = 1$	$R = 2$
Datensatz	24081.PS2	32	79	10	41	51	46
	24082.PT1	14	76	8	35	56	54
	24083.PT1	18	121	3	63	103	61

Aufnahme mit der 4SC mit einer Auflösung von $75\,\mu\text{m}$. Die Breite σ des Gaussfilters

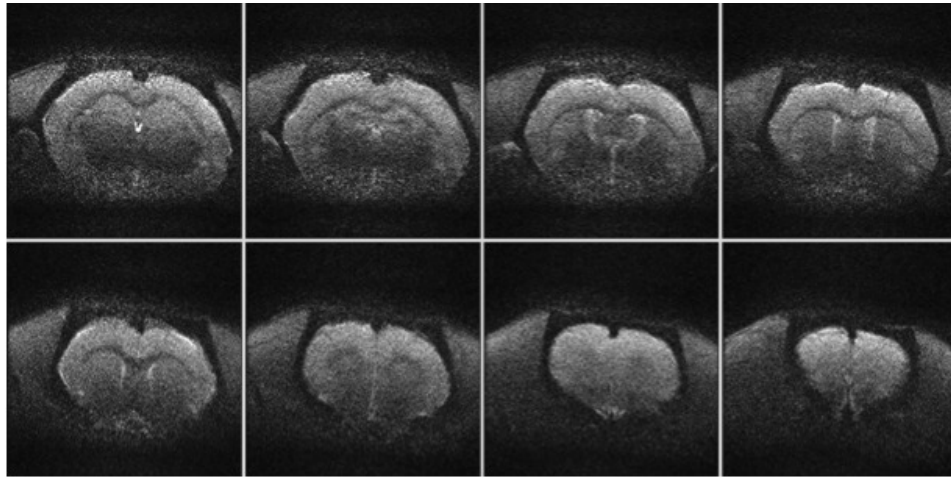


Abbildung 10.14.: SE-EPI-Sequenz mit einer Auflösung von $75\ \mu\text{m}$, 1 mm Schichtdicke, $R=2$ und der 4SC. Die unerwarteten Artefakte mit horizontalen Streifen führen zu Signalverlust und fehlendem BOLD-Kontrast.

beschreibt die Weite, in der ein aktivierter Pixel über seine Nachbapixel verschmiert wird. Dabei werden neue Pixel aus den Werten der verschmierten Pixel im Radius des Gaussfilters geschaffen und so eine neue, gemeinsame Struktur gebildet, die vom Clusteralgorithmus erkannt wird. Ein großer Radius vergrößert das aktivierte Cluster und verringert die Signalintensität, siehe Abbildung 10.16. Im hier gezeigten Beispiel ist bei geringen Radien zuerst keine Struktur zu erkennen, da durch das geringere SNR nicht die gesamte S1FL-Region ausgeleuchtet wird und die einzelnen Pixel zu weit von voneinander entfernt liegen. Bei einem Wert von $\sigma = 16$ verschmelzen die einzelnen Pixel zu einer Struktur, die nun einen Teil der S1FL-Region ausfüllen. Die Signalintensität ist nun deutlich reduziert, allerdings bildet sich hier ein Muster, das auf eine Substruktur schließen lässt. Bei einem größeren Wert von $\sigma = 32$ verschwindet die Substruktur, die freien Stellen zwischen den aktivierten Pixel werden durch den Gaussfilter verschmiert bzw. aufgefüllt. Bei zu starkem Verschmieren werden wichtige und interessante Grenzen zwischen Aktivierungen verschmiert und mit Aktivitäten belegt. Bei zu geringer Verschmierung werden tatsächlich zusammenhängende Gebiete nicht verknüpft und weitere Grenzen geschaffen, wo eigentlich keine existieren. Abbildung 10.17 zeigt die BOLD-Aktivierung nach Stimulation einzelner Finger (Hettinger u. a., 2011). Diese Information ist im Paxinos-Atlas (Paxinos und C. Walter, 1998) dagegen nicht zu finden. In dieser Studie wurden aber keine einzelnen Finger stimuliert.

10.3. S2-Aktivierungen

Die S1FL-Aktivierung erstreckt sich in den meisten Fällen über mehrere Schichten, z. B. über 3 Schichten á 1 mm. Die S2-Aktivierung hingegen ist zumeist nur über eine

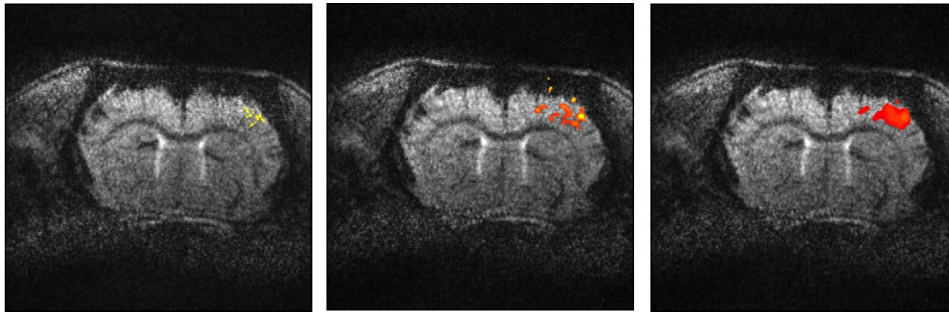


Abbildung 10.15.: Einfluss des Gaussfilters (links: 0, mittig: 16, rechts: 32) auf die BOLD-Aktivierung einer GE-EPI-Sequenz bei einer Auflösung von $75\ \mu\text{m}$, 1 mm Schichtdicke, $R=2$ und der 4SC.

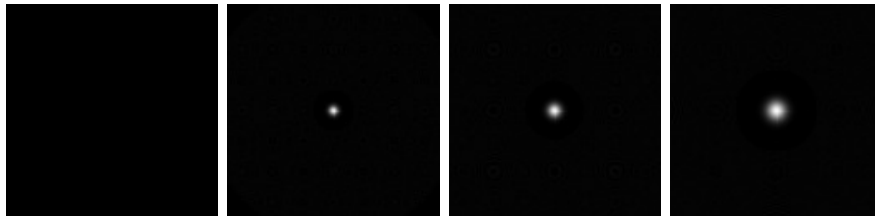


Abbildung 10.16.: Darstellung des Gaussfilters für die Werte 0, 16, 32 und 64.

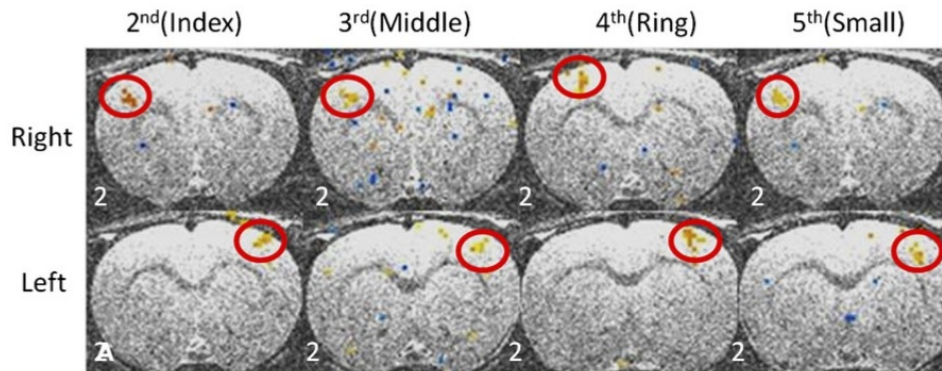


Abbildung 10.17.: BOLD-Karte der Anordnung der einzelnen Finger in der S1FL-Region durch direkte C7-Nervstimulation, siehe (Hettinger u. a., 2011).

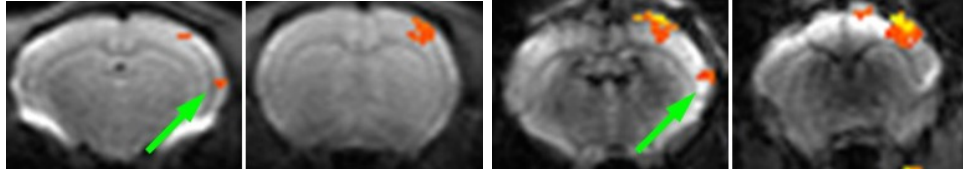


Abbildung 10.18.: SE-EPI- (links) und GE-EPI-Aufnahmen (rechts) mit $300\,\mu\text{m}$ Auflösung und 2 mm Schichtdicke zeigen S1FL- und S2-Aktivierung (grüner Pfeil) zweier benachbarter Schichten.

Schicht von 1 mm zu erkennen, obwohl sie eine Länge von 4.1 mm aufweist. Auch wird die S2-Region wesentlich seltener detektiert. Abbildung 10.10 zeigt die BOLD-Aktivierungen in der S1FL- und S2-Region des Kortex im Vergleich zum Atlas in vier benachbarten Schichten. Die S2-Region erstreckt sich dabei von Interaural 9.5 mm bis 6.2 mm über etwas mehr als 3 mm.

Abbildung 10.18 zeigt SE-EPI- und GE-EPI-Aufnahmen zweier benachbarter Schichten mit S1FL- und S2-Aktivierungen. Auffällig sind die Auslöschungsartefakte im Zentrum des Gehirns in den GE-EPI-Aufnahmen, die teilweise durch einen besseren Shim unterdrückt werden können, die aber aufgrund ihrer Position nicht das BOLD-Signal betreffen. In der linken Schicht sind zudem Verzerrungsartefakte aufgrund der Ohrkanäle zu erkennen. Die Regionen nahe der Ohrkanäle erfahren aufgrund der langen Echoauslese der EPI-Sequenz einen T_2^* -ähnlichen Effekt, der sich auf die Ortskodierung auswirkt und die Signalintensitäten daher an einer falschen Stelle im Bildraum zugeordnet werden.

Die S2-Region hingegen ist nicht am direkten Pfadweg von der Vorderpfote über Medula und Thalamus zur S1FL-Region beteiligt, sondern tritt häufig bei Stimulationen höherer Intensität auf, siehe Abbildung 10.19 (links). Bei deutlich höheren Auflösungen von $75\,\mu\text{m}$ zeigen sich Anzeichen von Strukturen, siehe Abbildung 10.19 (rechts). Eine weitere Erhöhung der Auflösung bietet keinen weiteren Vorteil, da das SNR zu niedrig ist, um BOLD-Aktivierungen stabil zu detektieren. Die S2-Aktivierung konnte sowohl mit SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen mit der QSC als auch mit GE-EPI-Sequenzen mit der 4SC detektiert werden. Die S2-Aktivierung ist dabei allerdings klein, selten und nimmt nicht am direkten neuronalen Pfadweg der S1FL-Aktivierung teil. Sie wurde daher im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

10.4. Thalamus-Aktivierungen

Eine Thalamus-Aktivierung lässt sich im Gegensatz zur S2-Aktivierung reproduzierbar detektieren. Abbildung 10.21 zeigt SE-EPI- und GE-EPI-Aufnahmen mit Thalamus-Aktivierung. Die Auflösung beträgt $300\,\mu\text{m}$ bei einer Schichtdicke von 1 mm. Deutlich zu erkennen ist, dass die Aktivierung bei GE-EPI größer ist. Bei 12 alternierenden SE-EPI- und GE-EPI-Aufnahmen wird mit SE-EPI in 4 von 6 Fäl-

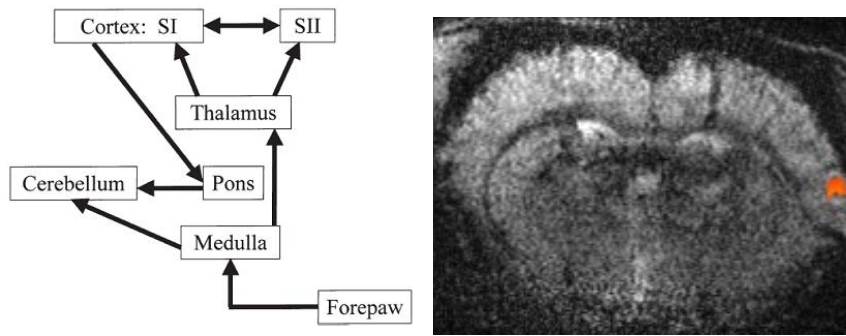


Abbildung 10.19.: Vereinfachter neuronaler Pfadweg der Vorderpfoten-Stimulation. Die S1FL- und S2-Regionen des Kortex sowie der Thalamus werden bei den aufgenommenen axialen Schichten dargestellt. Die Gehirnregionen Medulla und Zerebellum und Teile des Pons befindet sich außerhalb der Schichtaufnahmen.

len und mit GE-EPI in 6 von 6 Fällen eine Thalamus-Aktivierung mit mindestens einem Pixel detektiert. Für die Auswertung wurden nur die jeweils 6 ersten Messungen berücksichtigt. Abbildung 10.20 zeigt auf der linken Seite 11 GE-EPI-Messungen sowie die Überlagerung aller aktivierten Pixel (unten rechts). Auf der rechten Seite sind 6 SE-EPI-Messungen zu sehen, die Überlagerung aller aktivierten Pixel dieser SE-EPI-Messungen ist im siebten Quadrat zu erkennen. Im achten Quadrat ist das Ergebnis der GE-EPI-Messungen zum Vergleich dargestellt. Während die Aktivierung bei SE-EPI im Durchschnitt 0.8 Pixel und bei GE-EPI 2.9 Pixel liegt, beträgt die mittlere Amplitude des BOLD-Signals 0.88 % bei SE-EPI und 0.64 % bei GE-EPI. SE-EPI besitzt somit nur 1/3 der Pixel, aber 1/3 mehr an Amplitude, wie auch schon im vorherigen Kapitel beschrieben wird.

Da nicht alle Schichten eine Thalamus-Aktivierung zeigen, der Pfadweg der Aktivierung aber durch den Thalamus verläuft, muss davon ausgegangen werden, dass es sich bei den geringen Aktivitäten um eine Nachweisgrenze handelt. Abbildung 10.22 zeigt vier benachbarte Schichten einer hochauflösten GE-EPI-Aufnahme mit BOLD-Kontrast bei $75 \mu\text{m}$. Die erste Schicht zeigt Aktivierung im Thalamus, die zweite Schicht Aktivierung in S2, die dritte und vierte Schicht Aktivierung in S1FL. Die Thalamus-Aktivierung zeigt ein neuartiges Muster, das bei niedrigeren Auflösungen nicht zu erkennen ist. Die S2-Aktivierung ist hingegen rund und am äußeren Rand der Region gelegen. Die S1FL-Aktivierung zeigt Intensitätsmaxima an Stellen innerhalb der Aktivierung, die wiederholt an bestimmten Stellen liegen, die an eine laminare und eine kolumnare Struktur erinnern.

Abbildung 10.24 zeigt die Struktur der Thalamus-Aktivierung mit 82 Pixeln bei einer Auflösung von $75 \mu\text{m}$. 82 Pixel entsprechen 0.46 mm^2 , bzw. 2.9 Pixel bei einer Auflösung von $400 \mu\text{m}$.

Abbildung 10.23 zeigt Überblendungen einer fMRT-Aufnahme mit den zugehö-

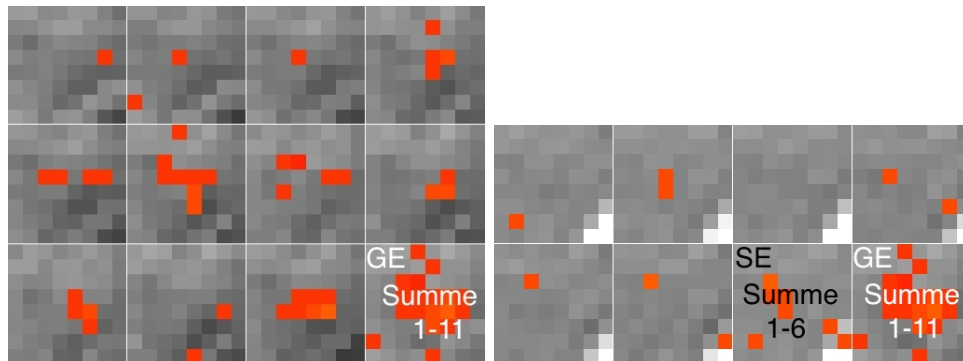


Abbildung 10.20.: Thalamus-Aktivierung aufeinander folgender Messungen mit GE-EPI (links): 11 Messungen und 1x Summe (1-11) GE-EPI. SE-EPI (rechts): 6 Messungen, 1x Summe (1-6) SE-EPI und 1x Summe (1-11) GE-EPI.

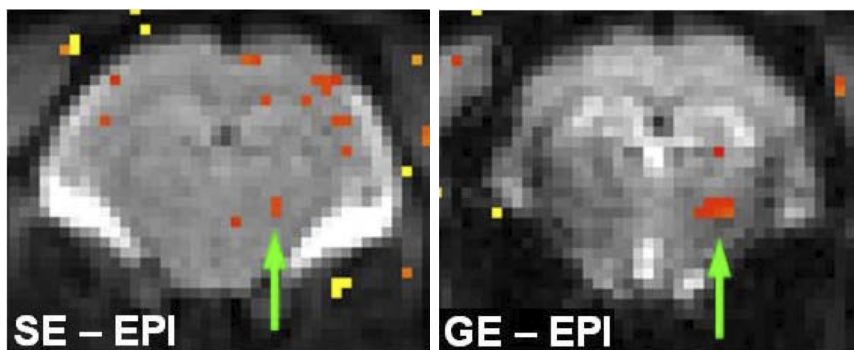


Abbildung 10.21.: Thalamus-Aktivierung mit QSC mit SE- und GE-EPI bei einer Auflösung von $300\mu\text{m}$ und einer Schichtdicke von 1 mm.

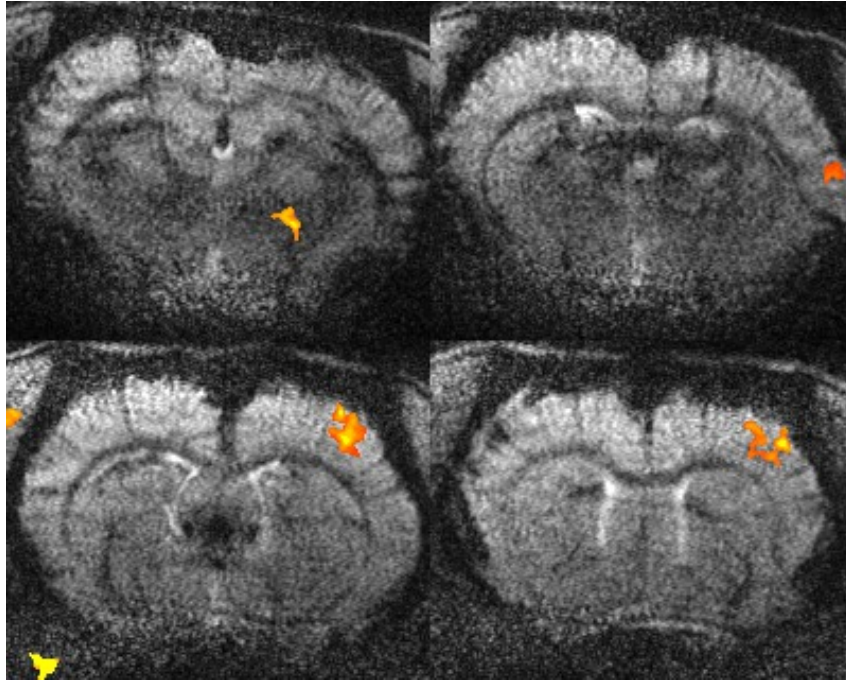


Abbildung 10.22.: Hochaufgelöste S1FL-, S2- und Thalamus-Aktivierung in vier benachbarten Schichten mit GE-EPI bei einer Auflösung von $75\,\mu\text{m}$ und einer Schichtdicke von 1 mm mit QSC.

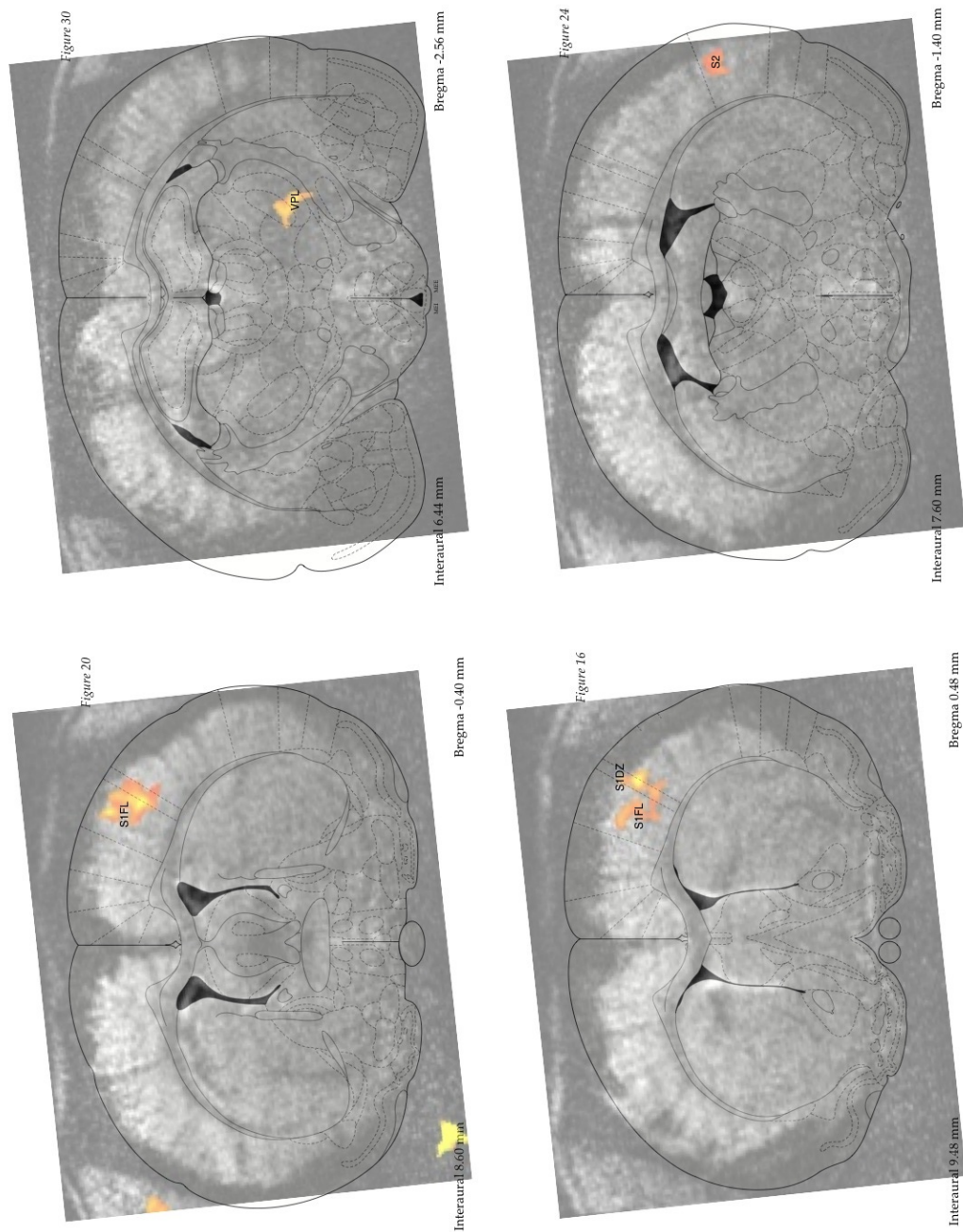


Abbildung 10.23.: S1FL-, S2- und Thalamus-Aktivierung in vier benachbarten Schichten als Überblendung mit den zugehörigen Atlas-Karten.

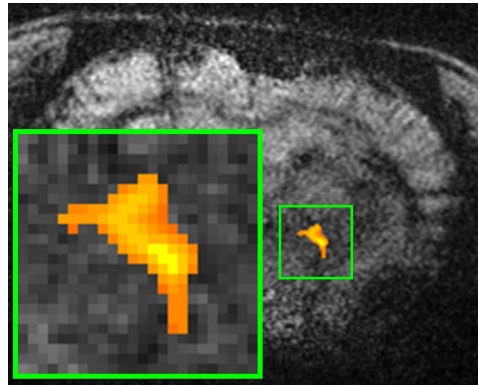


Abbildung 10.24.: Struktur der Thalamus Aktivierung mit 82 Pixel bei einer Auflösung von $75\ \mu\text{m}$.

rigen Schichten des Atlas. Jeder aktivierter Pixel kann innerhalb der 1 mm dicken Schicht der fMRT-Aufnahme mit der VPL-Region in Einklang gebracht werden.

Abbildung 10.25 zeigt die Überblendungen einer einzelnen Schicht der fMRT-Aufnahme mit den vier zugehörigen, benachbarten Atlas-Karten. Diese Karten weisen einen Abstand von ca. 0.25 mm auf. Jeder Pixel der Aktivierung kann damit der VPL-Region zugewiesen werden, so dass es sich um eine reine VPL-Aktivierung handelt.

Abbildung 10.27 zeigt S1FL-, S1HL- und Thalamus-Aktivierung (Schulz u. a., 2012). Diese Daten zeigen Aktivierung an gleicher Position, allerdings weniger Struktur in der Aktivierung. Abbildung 10.26 zeigt die Somatotopik einer koronalen VPL-Schicht der linken Hemisphäre.

10.5. Kortikale Schichten und Säulen

Bei einer Auflösung von $150\ \mu\text{m}$ und 1 mm Schichtdicke steigt die Anzahl der Pixel in der aktivierten Region an und es sind Strukturen innerhalb der Aktivierung zu erkennen, siehe Abbildung 10.28. Das Cluster besteht aus 160 Pixel und zeigt lokale Maxima und Minima. Ein Profil durch die Aktivierung zeigt drei Maxima, die sich mit der Myelinstruktur übereinbringen lassen, siehe Abbildung 10.29. Die Aktivierung ist größer als bei einer niedrigeren Auflösung von $400\ \mu\text{m}$, da Randregionen mit nur geringem Aktivierungsvolumen zuvor im großen Cluster verschwanden und jetzt durch die höhere Auflösung dargestellt werden können. Dies betrifft sowohl Randbereiche des Clusters und die abführenden Venen hin zum Hirnzentrum, als auch die feinen Unterschiede im BOLD-Kontrast, die Anzeichen für laminare und kolumnare Strukturen sind.

Abbildung 10.30 zeigt die Aktivierungen zweier unterschiedlicher Tiere. Bei dem Tier auf der rechten Seite sind die Aktivierungen der einzelnen Aufnahmen, als auch die Überlagerung der vier einzelnen Aufnahme gezeigt. In beiden Fällen ist eine

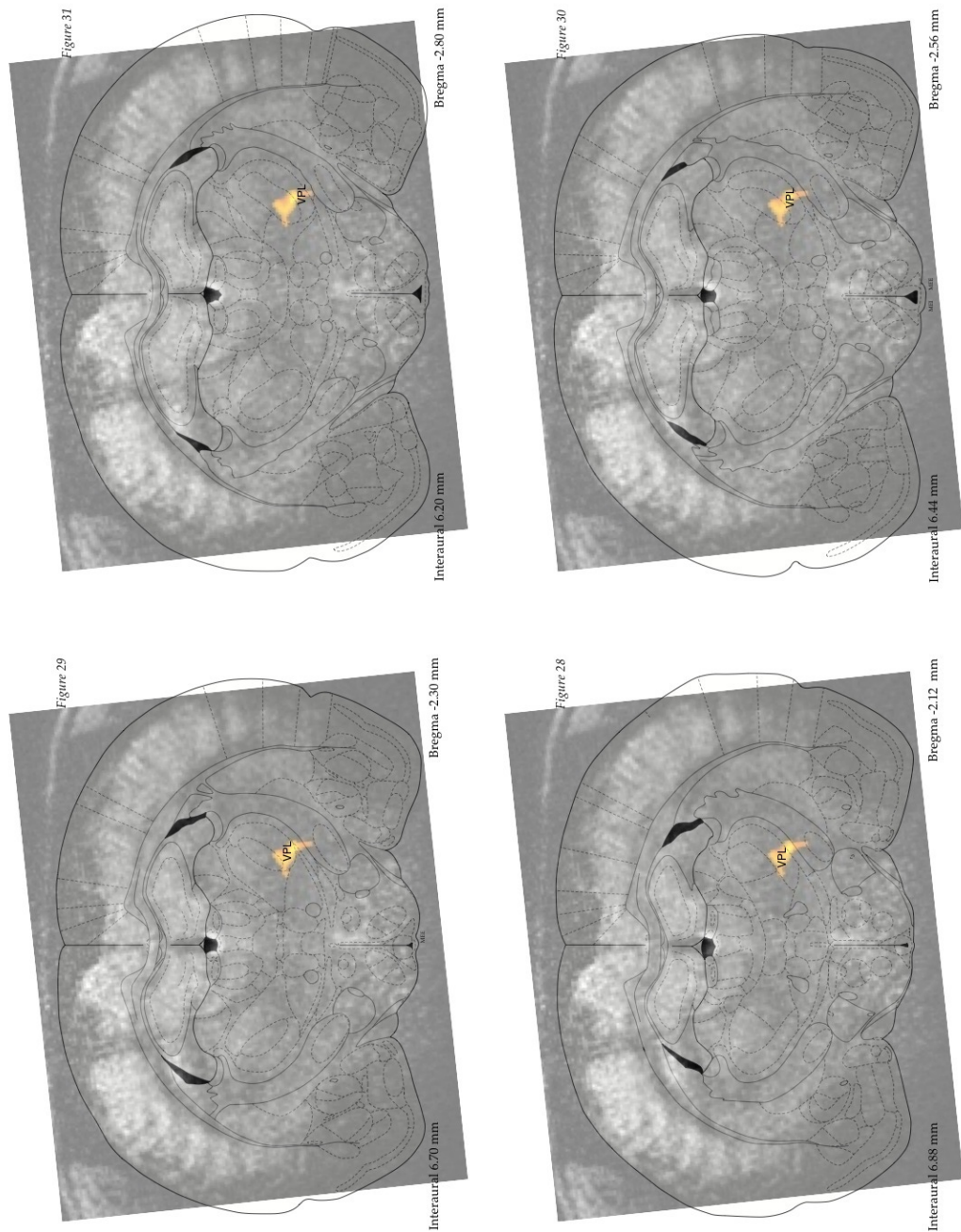


Abbildung 10.25.: Thalamus-Aktivierung einer 2 mm dicken Schicht mit vier zugehörigen, benachbarten Atlas-Karten mit einem Abstand von jeweils ca. 0.25 mm. Im Gegensatz zur Abbildung 10.23 ist hier nur die Schicht der VPL-Aktivierung dargestellt.

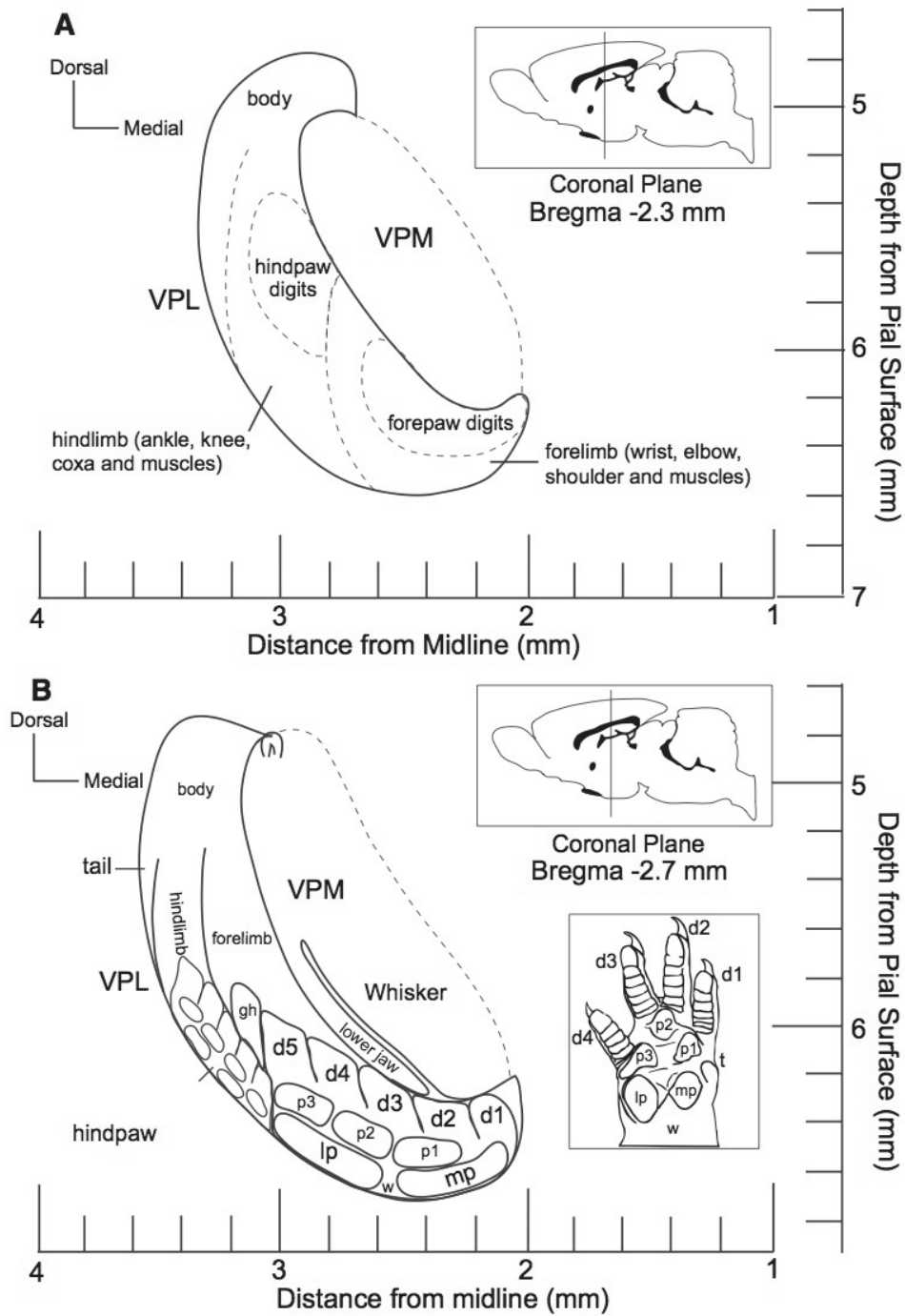


Abbildung 10.26.: Schematische Darstellung der Somatotopik einer koronalen VPL-Schicht, aus (Francis u. a., 2008).

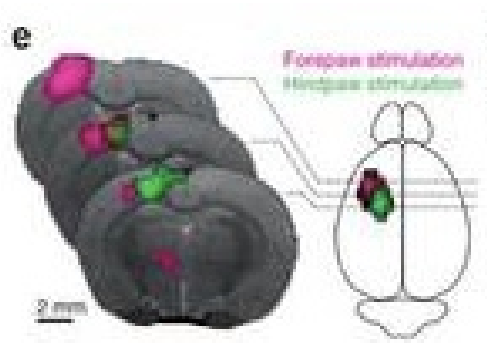


Abbildung 10.27.: Größe und Form der Aktivierung in S1FL und Thalamus anderer Gruppen zum Vergleich, siehe (Schulz u. a., 2012).

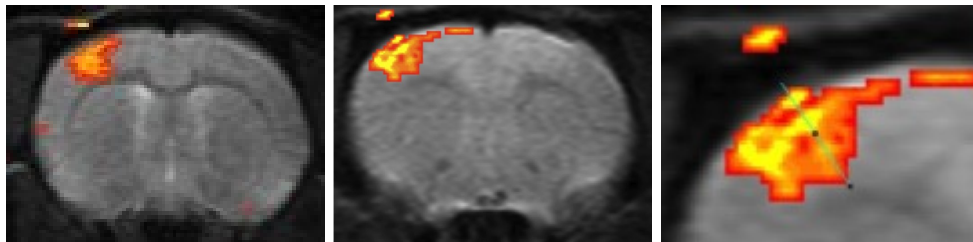


Abbildung 10.28.: Anzeichen von laminaren Strukturen im Kortex durch BOLD-Aktivierung zweier benachbarter Schichten (links, mittig) mit einer Auflösung von $150\text{ }\mu\text{m}$, Schichtdicke 1 mm, SE-EPI und QSC. Nahaufnahme der Aktivierung und Linie durch Struktur senkrecht zu den erwarteten Schichten (rechts).

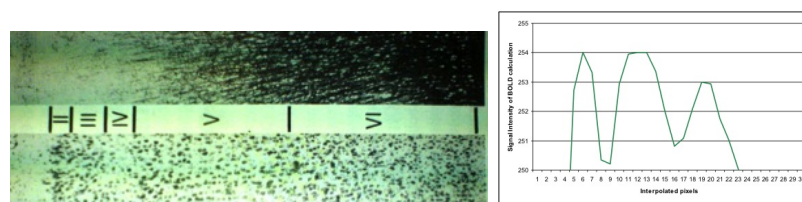


Abbildung 10.29.: Darstellung der sechs kortikalen Schichten anhand der Myelin-Struktur (links) und Vergleich des BOLD-Kontrastes entlang einer Linie senkrecht zu den Schichten (rechts). Die Schichten II-IV, V und VI können anhand des BOLD-Kontrastes getrennt werden.

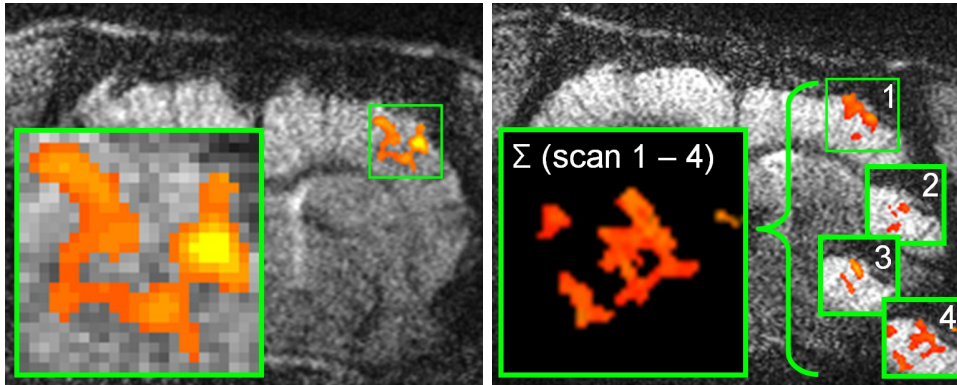


Abbildung 10.30.: Struktur S1FL-Aktivierung mit 193 Pixel bei einer Auflösung von $75\ \mu\text{m}$. 193 Pixel entsprechen $1.09\ \text{mm}^2$, bzw. 6.8 Pixel bei einer Auflösung von $400\ \mu\text{m}$.

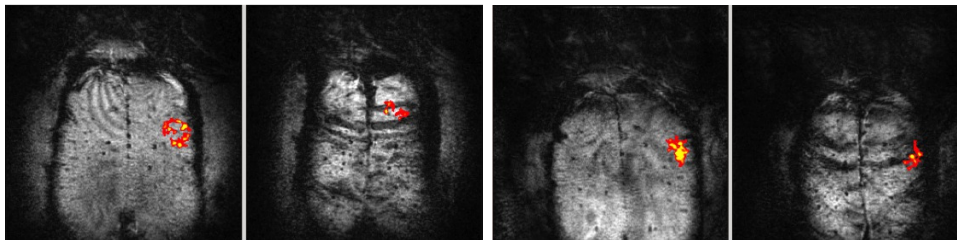


Abbildung 10.31.: Variationen in der BOLD-Aktivierung bei koronalen Aufnahmen

Substruktur aus jeweils drei laminaren und kolumnaren Streifen von Aktivierung zu erkennen, was auf eine dreigeteilte laminare und kolumnare Struktur schließen lässt.

Abbildung 10.31 zeigt BOLD-Aktivierungen in zwei benachbarten Schichten für zwei verschiedene Tiere. Spulenartefakte und Signalauslöschung aufgrund von auf dem Kortex verlaufenden Venen und Arterien können nicht klar getrennt werden.

10.6. Anstieg des BOLD-Kontrastes mit höherer Auflösung

Für alle EPI-Aufnahmen mit einer Matrix von 64 und 128 Pixeln, die im Rahmen der Analyse zu S1FL-, S2- und Thalamus-Aktivierungen gemacht wurden, wird der BOLD-Kontrast gegen das dreidimensionale Voxelvolumen ausgewertet. Dabei wurden die Clusterparameter MIN, AVG und MAX über gleiche Voxelvolumen gemittelt. Aufnahmen mit 256 Pixeln wurden nicht in die Berechnung miteinbezogen, da bei diesen der Gaussfilter die Werte für AVG und MAX verzerren kann. Tabelle 10.6 zeigt eine Auflistung dieser SE-EPI- und GE-EPI-Aufnahmen.

Abbildung 10.32 zeigt die Stärke des BOLD-Kontrastes der Clusterparameter MIN (rot), AVG (orange) und MAX (gelb) in Abhängigkeit der räumlichen Auflösung für

Tabelle 10.2.: Geometrieparameter der SE-PI- und GE-EPI-Aufnahmen

FOV [mm ²]	Matrix	Auflösung [μm ²]	Schichtdicke [mm]	Volume [mm ³]	SE-EPI	GE-EPI
38.4 · 38.4	64	600 · 600	1.0	0.360	x	-
32.0 · 32.0	64	500 · 500	1.0	0.255	x	-
25.6 · 25.6	64	400 · 400	1.0	0.160	x	-
25.6 · 25.6	64	400 · 400	0.8	0.128	x	-
25.6 · 25.6	64	400 · 400	0.4	0.064	x	-
19.2 · 19.2	64	300 · 300	2.0	0.180	x	x
19.2 · 19.2	64	300 · 300	1.0	0.090	x	x
19.2 · 19.2	64	300 · 300	0.6	0.054	x	x
19.2 · 19.2	64	300 · 300	0.5	0.045	x	-
19.2 · 19.2	64	300 · 300	0.3	0.027	x	—
16.0 · 16.0	64	250 · 250	1.0	0.063	x	-
25.6 · 25.6	128	200 · 200	1.0	0.040	x	-
19.2 · 19.2	128	150 · 150	1.0	0.023	x	-
16.0 · 16.0	128	125 · 125	2.0	0.032	-	x
16.0 · 16.0	128	125 · 125	1.0	0.016	x	x

SE-EPI (oben) und GE-EPI (unten) bei 11.7 Tesla. Bei den Kurven für MAX wurden die größten beiden Volumen entfernt, da die Ergebnisse zu sprunghaft waren. Die Kurven zeigen für alle Werte einen Anstieg mit geringerem Voxelvolumen. Bei einer Auflösung von $300\mu m \cdot 300\mu m \cdot 2mm = 0.180mm^3$ entsteht ein mittlerer BOLD-Kontrast von 1 – 2 %, während bei einer Auflösung von $125\mu m \cdot 125\mu m \cdot 1mm \approx 0.016mm^3$ ein mittlerer BOLD-Kontrast von 3 – 4 % entsteht.

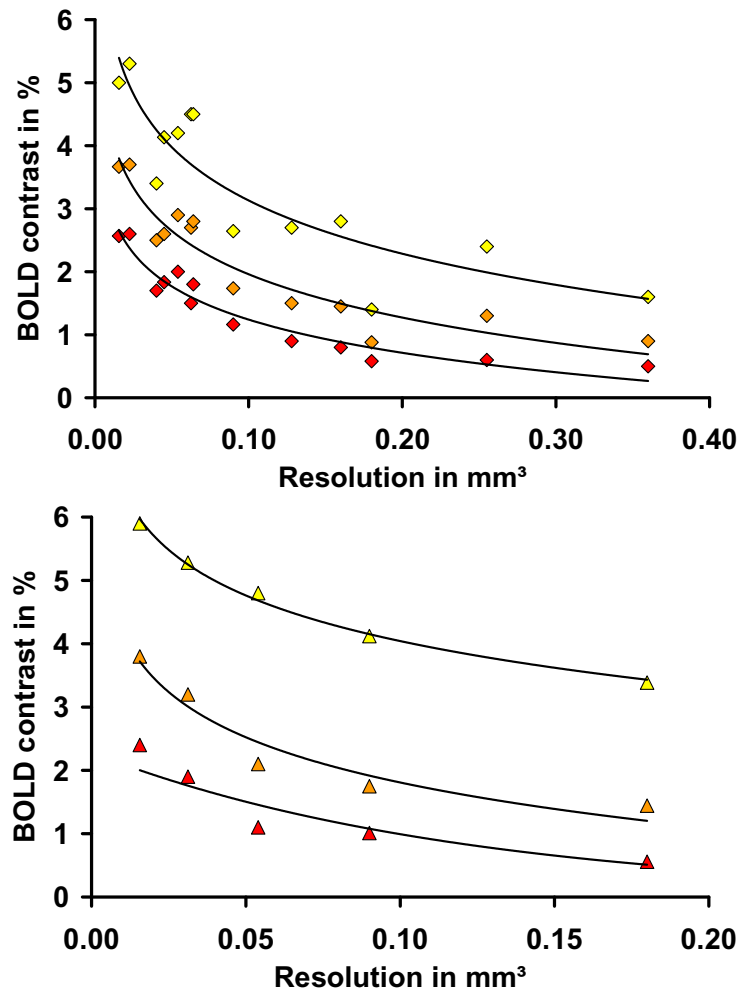


Abbildung 10.32.: BOLD-Kontrast der Clusterparameter MIN (rot), AVG (orange) und MAX (gelb) in Abhängigkeit der räumlichen Auflösung für SE-EPI (oben) und GE-EPI (unten) bei 11.7 Tesla.

Teil V.

DISKUSSION

11. MRT- und Stimulationsparameter

Die Bestimmung von physikalischen und physiologischen Parametern und Werten von Scanner und Tier ist eine wichtige Voraussetzung für die spätere Berechnung und Interpretation der BOLD-Signale.

11.1. Voruntersuchung

Die im Kapitel 8 beschriebenen Voruntersuchungen werden nun hier diskutiert.

11.1.1. Anforderungen

Im Vergleich zu den Ergebnissen aus Kapitel 10 wurden die im Kapitel 9 beschriebenen BOLD-Aktivierungen mit einer geringen Auflösung aufgenommen. Hauptgrund ist die Notwendigkeit viele Bildwiederholungen in kurzen Abständen aufzunehmen, um das geringe Ansteigen des Sauerstoffgehaltes aufgrund der kurzen Stimulation nachweisen zu können. Ein weiterer Grund ist die beschränkte Leistungsfähigkeit des 7.0 Tesla-Systems. Eine zweidimensionale räumliche Auflösung von $400\text{ }\mu\text{m}$ ist für die Vergleichsstudie der Feldstärkeabhängigkeit ausreichend, da die Pixelgröße von 0.16 mm^2 deutlich kleiner ist als die S1FL-Region, die dargestellt bzw. detektiert werden soll. So ist es mit BOLD-Untersuchungen schnell und einfach möglich, zu untersuchen, ob nach einer Schädigung wie z. B. Schlaganfall (Weber, Ramos-Cabrer, Wiedermann u. a., 2006; Weber, Ramos-Cabrer, Justicia u. a., 2008) wieder eine normale Aktivierung auftritt. Während bei humanen fMRT-Studien komplexe Fragestellungen, z. B. nach der Substruktur des visuellen Kortex untersucht werden und mit Hilfe verschiedener Stimulationsmethoden verschiedene Regionen bzw. Aktivierungsmuster für Farben, Muster und Ausrichtung identifiziert werden, konzentriert sich die fMRT an Ratten bisher größtenteils auf die Stimulation der Pfoten oder Vibrissen und die Untersuchung der zugehörigen S1FL- (Vorderpfote) und S1BF-Regionen (engl. barrel field). Die Repräsentationen der einzelnen Finger (Waters u. a., 1995) sind wie beim Gehirn des Menschen in der S1FL-Region nebeneinander angeordnet, jedoch schwer zu detektieren. Einerseits ist es schwierig, einzelne Finger zu stimulieren, da die Nadelelektroden unter die Haut geschoben werden und bei einer Stimulation der gesamte Unterarm in Folge der Stromimpulse vibriert. Folglich wird auch die gesamte S1FL-Region der Vorderpfote, genauer gesagt, des Vorderarms stimuliert und aktiviert. Andererseits können die BOLD-Untersuchungen die Repräsentationen der Finger nicht auflösen.

Eine höhere räumliche Auflösung der EPI-Aufnahmen erfordert größere Matrizen bei vorgegebenem FOV, um weiterhin die gesamte axiale Schicht aufzunehmen. Das

Auswählen der größeren Matrizen stellt spezielle Anforderungen an die Hardware und fordert einen Kompromiss der verschiedenen Sequenzparameter, um ein hohes SNR zu erreichen. Da bei den verwendeten SE-EPI-Sequenzen die Echozeiten weiterhin bei $TE_{SE} = 25$ ms liegen sollen, muss die Aufnahme-Bandbreite erhöht werden, um die gesteigerte Anzahl der Pixel in der zur Verfügung stehenden Aufnahmezeit aufzunehmen. So werden z. B. bei einer Matrixgröße von $128 \cdot 128 = 16384$ Datenpunkte aufgenommen. Bei einer Bandbreite von 500 MHz werden für die gesamte Auslese 32.8 ms benötigt. Bei der idealen Echoposition, der zentralen Echoposition, wird das k-Raumzentrum bei 50 % der Auslesezeit durchschritten. Es werden somit 16.4 ms der zur Verfügung stehenden 25 ms für die Auslese benötigt. Die restlichen 8.6 ms werden für eine Hälfte der Echogenerierung benötigt. Niedrigere Bandbreiten sind somit nicht möglich, es sei denn, es wird eine Datenreduzierung mit anschließender Interpolation durch partielle Datennahme im k-Raum, z. B. an den Rändern oder durch Überspringen einzelner Punkte, durchgeführt.

Bei den hier verwendeten GE-EPI-Sequenzen beträgt die Echozeit nur 16 ms im Gegensatz zu $TE_{SE} = 25$ ms der SE-EPI-Sequenzen. Bei gesteigerter Auflösung, konstant gehaltener Echozeit von $TE_{GE} = 16$ ms und einer Bandbreite von 500 MHz, muss das Aufnahmefenster nach hinten verschoben werden. Das Echomaximum liegt dann nicht mehr in der Mitte der Auslese, sondern bei 30 %. Die übersprungenen Datenpunkte zu Beginn des k-Raums werden von den symmetrisch gegenüberliegenden Punkten transponiert. Diese Interpolation führt zu einem leichten Verlust an Bildschärfe, mit dem Ziel, durch die niedrige Echozeit mehr SNR zu erhalten.

Da für BOLD-Untersuchungen die Signalintensität des k-Raumzentrums der entscheidende Faktor ist, ist diese Interpolation der äußeren Bereiche, also der Bildschärfe, akzeptierbar, solange die zusammengehörenden Cluster das BOLD-Signal dominieren und nicht einzelne Pixel für das BOLD-Signal zuständig sind. Eine weitere Erhöhung der spektralen Bandbreite führt zu einer Verringerung des SNR. Zu niedrige Bandbreiten verursachen allerdings Verzerrungen, sind aber bei diesen Auflösungen aufgrund der kurzen Echozeiten bei hohen Feldstärken auch gar nicht möglich. Zu einem höheren SNR können auch neuere Methoden zur Einstellung der Shimströme beitragen, die dazu führen, dass im Randbereich des Kortex das Signal weniger stark aufgrund von Suszeptibilitätsunterschieden abfällt. Diese Methoden standen aber erst nach Beendigung dieser Untersuchungen zur Verfügung.

Eine höhere räumliche Auflösung ist bei BOLD-Untersuchungen oft nicht sinnvoll, da die gesteigerte Auflösung wenig neue Informationen über die Struktur der untersuchenden Objekte, also der Gehirnregionen enthält. Höhere zeitliche Auflösungen hängen im Gegensatz dazu von der Anzahl der aufgenommenen Schichten und der Repetitionszeit TR ab. Auch hier ist eine höhere Auflösung nicht automatisch sinnvoll, da der BOLD-Effekt ein indirekter, langsamer, verzögerter und teilweise zeitversetzter Prozess ist. Eine Erhöhung der Auflösung durch Wiederholungen und eine anschließende Kombination der Daten ist nicht möglich, da der BOLD-Effekt nicht 100 % reproduzierbar abläuft, sondern einer komplexen Dynamik folgt. So zeigen vier aufeinanderfolgende EPI-Messungen starke Unterschiede, so dass der Gewinn an SNR nach Kombination deutlich geringer als ein Faktor 2 ausfällt. Da-

her muss die räumliche Information wiederholt in einer Art Schnappschussverfahren aufgenommen werden, dessen Aufnahmezeit kurz im Verhältnis zur zeitlichen Änderung der Dynamik des BOLD-Effektes ist und dann durch viele Wiederholungen die Dynamik erfasst und dargestellt werden kann. Das größte Cluster der Aktivierung beinhaltet bei dieser Auflösung um die 30 Pixel, dies entspricht einer Größe von 4.8 mm^3 . Aufgrund nicht eingestellter Rauschunterdrückung erscheinen einzelne Pixel, die allerdings zu keiner Aktivierung gehören, sondern durch das zeitliche Rauschen entstehen. Hin und wieder treten große Cluster mit extrem hoher Amplitude außerhalb des Gehirns auf, da dort eigentlich kein MRT-Signal vorhanden ist und kleine Signalunterschiede durch das zeitliche Rauschen schnell zu sehr hohen Unterschieden und dadurch zu falsch-positiven Ergebnissen führen können.

11.1.2. Phantom

Die Voruntersuchungen liefern einen wichtigen Beitrag, bei dem gezielt Material und Methoden getestet und verbessert werden konnten. Die Gewebephantome zeigen mit Standard-Sequenzen einen qualitativ guten Kontrast bei 11.7 Tesla, siehe Abbildung 8.1. Zuvor war ein Verlust des Kontrastes aufgrund stark veränderter Relaxationszeiten befürchtet worden, der eine spätere Analyse hätte erschweren können. Das Kontrast-Phantom aus H_2O , NaCl , Agar, Mn und Gd wurde erfolgreich mit den Relaxationszeiten hergestellt, die bei Muskel, Gehirn und Läsionsgewebe bei 4.7 Tesla und 7.0 Tesla gemessen wurden, siehe Abbildung 8.2. Die Relaxationszeiten des Phantoms bei 11.7 Tesla beruhen auf keiner Hypothese und flossen in keine Ergebnisse ein, sie zeigten sich aber als richtig. Mit dem Phantom konnte der Umgang mit Tierträgern und Software optimiert werden sowie bereits erste Fehler erkannt und behoben werden. Phantom-Messungen sind wichtig für Voruntersuchungen, da dort bereits viele Erfahrungen gesammelt werden, die dann anschließend im Tiermodell idealerweise vermieden werden können. Außerdem ist der Verzicht von Tiermessungen durch Messungen an Phantomen vom Gesetzgeber vorgegeben. Allerdings ist der Erkenntnisgrad im Phantom sehr beschränkt, so dass ein Maß gefunden werden muss, welche Tests im Phantom und welche im Tier durchgeführt werden. Die Phantomtests lieferten Ergebnisse, die schneller und reproduzierbarer als im Tier aufgenommen werden konnten und die im Tier nicht widerlegt wurden, daher können die Phantomtests als erfolgreich betrachtet werden.

11.1.3. Tier

Das Protokoll der Sitzungen war auf eine schonende Messung ausgelegt und die Messungen pro Sitzung sowie Sitzungen pro Monat wurden begrenzt, damit möglichst alle Tiere überleben und sich keine Erkrankungen bilden sollten. Ein Tier verstarb kurz nach der Verlegung in der zweiten Sitzung, allerdings konnte keine Todesursache gefunden werden, so dass angenommen werden muss, dass für dieses Tier die Domitorgabe zu stark war. Es wurde die Überlegung angestellt, die Anzahl der Messungen pro Sitzung zu erhöhen. Darauf wurde verzichtet, da sichergestellt

werden sollte, dass nach dem Verlegen die gleiche Anzahl an Messungen pro Sitzung durchgeführt werden konnte. Bei der folgenden GE-SE-EPI-Studie wurde die Anzahl der Messungen erhöht, da hier alternierend SE-EPI- und GE-EPI-Messungen durchgeführt wurden und der Quotient der Parameter durch eine erhöhte Anzahl Messungen repräsentativer wird. Die Zeit zwischen den Sitzungen wurde nach dem Protokoll von Ramos und Weber auf zwei Wochen festgelegt, was zu einer Anzahl von 8 Tieren passte, also 4 Tieren pro Woche, die jeweils vormittags gemessen wurde. Nach einer Durchsicht der vorläufigen Ergebnisse wurde nach der dritten Sitzung entschieden, die Studie zu beenden, da eine ausreichende Anzahl an Messungen vorlag, das Tiergewicht weiter anstieg und die Tiere zu groß für den begrenzten Raum im Halter wurden.

Eingriffe des Experimentators sind deutlich in Ausschlägen des ansonsten konstant verlaufenden Atemverlaufs zu erkennen, wie z. B. Setzen der Injektionsnadel, Gabe des Sedierungsbolus, Herunterklappen des Wärmekissens, Einschieben in den Magneten, Start der ersten MRT-Messung, Start des ersten Stimulationspulses, etc. siehe Ausschläge in Abbildung 8.3. Während der Sitzungen wurde beobachtet, dass die Atemrate bei einigen Tieren konstant verlief und bei anderen Tieren leicht anstieg. Daraufhin wurde nach Rücksprache mit einem Biologen und einem Mediziner bei einigen Tieren während der Messung die Domitorkonzentration leicht erhöht bzw. ein zweiter Bolus über die Pumpe gegeben, der zwar die Atemrate teilweise reduzierte, aber nicht zu reproduzierbaren und konstant verlaufenden Atemraten führte. Als größerer Einfluss erwies sich, sich mehr Zeit bei der Vorbereitung des Tieres zu lassen, so dass bei den später folgenden Messungen mit der Mehrkanalspule auch Messungen bis 5 Stunden durchgeführt werden konnten, die bis zu 18 EPI-Messungen erlaubte. Nach 5 Stunden wurde das Experiment abgebrochen, auch wenn die Atemrate weiterhin konstant bei niedrigen Werten verlief, um dem Tier Ruhe und Zugang zu frischem Wasser und Futter zu gewähren. Außerdem wurde ein deutlicher Einfluss des Experimentators auf das Tier gefunden, da sich unterschiedliche Käfigentnahme, Lärm im Labor, Zeitdruck und Aufregung negativ auf die Sedierung auswirkten. Die Voruntersuchung zur Abhängigkeit des BOLD-Signals von der Feldstärke mit drei Tieren, brachte die Erkenntnis, dass eine Vielzahl von Tieren gemessen werden sollte. Außerdem sollte die Vorbereitung gründlich und sorgsam erfolgen, um das Tier nicht zu stressen und dadurch nicht das spätere BOLD-Signal zu manipulieren. Die Tiere sollten innerhalb einer Narkose-Sitzungen an beiden Scannern gemessen werden, um Variationen zwischen Narkose-Sitzungen zu vermeiden. Dazu kommt, dass diverse Parameter, wie die Anzahl der Messungen, die Uhrzeit der Messungen, etc. symmetrisch zwischen beiden Scannern verteilt sein sollte. Daher wurde eine Auflösung von $400\text{ }\mu\text{m}$ und 2 mm Schichtdicke gewählt, um an beiden Systemen ein gutes SNR bei gleichen Bedingungen zu erreichen und eine stabile Berechnung des BOLD-Kontrastes durchführen zu können.

11.1.4. MRT

Der Einfluss des Shim auf Signalqualität und SNR im homogenen Phantom ist groß. Eine Reduzierung aller Shimströme auf Null liefert das schlechteste Ergebnis. Ein globaler Shim erster Ordnung und ein globaler Shim zweiter Ordnung verbessern das Ergebnis jeweils deutlich. Ein lokaler Shim mit Shim-Geometrie von der Größe des Gehirns und schließlich ein Shim mit FASTMAP liefern erst Ergebnisse, mit denen BOLD-Aufnahmen aufgenommen und ausgewertet werden können. Im späteren Verlauf der Arbeit und nach Datennahme der Daten dieser Arbeit konnte auch MAPSHIM verwendet werden, das in den meisten Fällen bessere Ergebnisse als FASTMAP lieferte. Die gesamten mechanischen und elektrischen Erweiterungen waren sehr zeitintensiv in Planung, Herstellung und Quantifizierung. Es stellte sich aber heraus, dass daraufhin die Durchführung einfacher und die Ergebnisse reproduzierbarer waren.

11.2. Relaxation und SNR

Die Messungen der Relaxationsparameter und SNR sind sehr wichtig für die folgende Beurteilung der Ergebnisse. Die Bestimmung der Relaxationskonstanten T_1 , T_2 und T_2^* ist ein wichtiger Grundstein zur Optimierung, zum Verständnis der Sequenzparameter und zur Interpretation der Daten, da Änderungen bzw. Unterschiede in den Relaxationskonstanten Einfluss auf die Signalintensität und das BOLD-Signal haben, siehe Ausschläge in Abbildung 8.4. Im Vorfeld wurde erwartet, dass im Vergleich zu den Feldstärken 7.0 Tesla und 9.4 Tesla die T_1 -Werte deutlich steigen und die T_2 - und T_2^* -Werte deutlich fallen. Dies hätte in beiden Fällen zu deutlichen Einbußen im SNR geführt, die evtl. die Vorteile der höheren Feldstärke überwiegen. Ein häufig aufgeführter Diskussionspunkt ist, dass neue schnelle Elektronik diesen Verlust kompensieren kann, doch können aus technischer Sicht auch niedrige Feldstärken mit neuester Elektronik ausgestattet werden und dadurch einen deutlichen Gewinn an SNR erzielen. So müssen dann die höheren Kosten für einen Hochfeldmagneten mit Ausgaben für Standardfeldstärken und besserer Elektronik verrechnet werden. Hier unterscheiden sich tierexperimentelle Systeme, bei denen ein kontinuierlicher Anstieg der Feldstärke zu beobachten ist, zu klinischen Systemen, bei denen sich über mehrere Jahre hinweg die 3 Tesla-Systeme gegenüber den 1.5 Tesla-Systemen durchsetzen.

In diesen Studien wurde die Repetitionszeit bei 3 Sekunden belassen, wie es schon bei 7.0 Tesla der Standard war. Längere Echozeiten von 4 Sekunden bis 6 Sekunden brachten keine Verbesserung der EPI-Signalintensität, siehe Ausschläge in Abbildung 8.5, führten aber zu weniger Datenpunkten bei einer festen Messzeit von 5 Minuten und 45 Sekunden. Diese Reduktion der Datenpunkt hatte eine Verringerung der Pixel mit festgelegtem Vertrauensniveau zur Folge, siehe Abbildung 8.10. Eine Verkürzung der Repetitionszeit auf 2 Sekunden oder weniger führte erwartungsgemäß zu niedrigerem Bild-SNR, aber einem höheren zeitlichen SNR. Die Rekonstruktion der BOLD-Aktivierung zeigt eine allerdings geringere Aktivität und

weniger Pixel bei sonst gleichen Parametern. Daher wurde die Repetitionszeit bei 3 Sekunden belassen, was den Vorteil hatte, dass Mess- und Untersuchungsprotokolle zeitlich gleich bleiben konnten. Die gemessenen T_1 -, T_2 - und T_2^* -Werte in-vivo, siehe Ausschläge in Tabelle 8.1, entsprechen den Werten in der Literatur (Graaf u. a., 2006; Uludag u. a., 2009), wie auch dem Vergleich mit dem Agar-Phantom und den Werten des Fomblin-Gehirn-Phantoms.

Zwischendurch tauchte ein Problem mit der implementierten MSME-Sequenz auf, die bei mehreren benachbarten Schichten stark unterschiedliche T_2 -Karten zeigte. Eine Analyse der einzelnen Echoaufnahmen zeigte, dass die longitudinale Magnetisierung nicht gleichmäßig relaxiert war und teilweise starke Unterschiede im Zerfall der Amplitude zur Folge hatte. Nach Beschreibung des Fehlers beim Hersteller Bruker konnte eine korrigierte Sequenz implementiert werden, die diesen Fehler beseitigte.

Die T_2 - und T_2^* -Werte haben starken Einfluss auf die Wahl der Echozeiten, da ein optimaler BOLD-Kontrast durch $T_2^* = TE$ bei GE-Sequenzen und $T_2 = TE$ bei SE-Sequenzen eingestellt wird. Zu lange Echozeiten haben eine stärkere T_2 - bzw. T_2^* -Gewichtung, aber zu geringes SNR. Zu kurze Echozeiten haben eine geringere T_2 - bzw. T_2^* -Gewichtung, aber ein höheres Bild-SNR in den Aufnahmen. Eine hohe T_2^* -Gewichtung kann auch dazu führen, dass die Suszeptibilität der Aktivierung auch in Nachbarvoxeln detektierbar wird. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 wird bei höheren Feldern länger, Gewebeunterschiede werden verbreitert und somit größer. Das führt zu mehr sichtbarer Struktur in T_1 -gewichteten Aufnahmen. Blut wird dadurch weniger für die Oxygenierung anfälliger, welches u. a. in der Angiographie ausgenutzt wird. Diese Struktur durch T_1 -Aufspaltung ist der größte Vorteil von hohen Feldern, neben dem Gewinn an zusätzlichem SNR (Öz u. a., 2013).

11.3. Physiologie und BOLD-Signal

Die genaue Kenntnis und die ständige Überwachung der Physiologie des Tieres ist ein wichtiger Grundstein zur Festigkeit und Interpretation der Messdaten, da leichte oder unbewusste Änderungen weniger physiologischer Parameter Einfluss auf die Messdaten haben. Im Gegensatz zu anatomischen Messungen haben Blutfluss, Körpertemperatur und Reaktion des Tieres auf äußere Einflüsse eine deutlich größere Bedeutung. Im wachen Zustand verengt das Tier bei Kälte die Schwanzvenen, um die Körpertemperatur konstant zu halten. Während der Anästhesie bzw. Sedierung kann das Tier die Körpertemperatur nicht selber regulieren und kühlt somit aus. Ein Absinken der Körpertemperatur führt zu einer Verengung der Blutgefäße und hat somit direkte Auswirkungen auf das BOLD-Signal. Auch die Art und Weise der Stimulation, Position und Tiefe der Stimulationsnadeln, Strom und Frequenz der Stimulation sowie Lage und Zustand des Tieres haben direkten Einfluss auf das BOLD-Signal. Zudem wurde ein Wechsel der primären Anästhesie vor der Sedierung von Halothan auf Isofluran eingeführt und studiert. Dieser Wechsel wurde auch in den folgenden Studien dieser Arbeitsgruppe beibehalten (Y. B. Kim u. a., 2012; Po u. a., 2012; Kalthoff, Po u. a., 2013).

11.3.1. Mechanische und elektrische Erweiterungen

Durch den feedback-kontrollierten Temperaturcontroller konnte sichergestellt werden, dass sich alle Tiere zu jederzeit bei $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ befinden und die Temperatur keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Neben dem Temperaturcontroller und den damit verbundenen Änderungen des Wasserpfades wurde auch die Halterung des Tierträgers überarbeitet. Die Änderungen waren sinnvoll, da die Tiere so schneller von einem Scanner in den anderen gebracht werden konnten und reproduzierbare Messungen gemacht werden konnten. Da besonders darauf geachtet wurde, den Kopf mittig und gerade einzulegen, waren die meisten Aufnahmen mittig und symmetrisch. Ein Problem stellte allerdings die Mischsituation aus bestehendem Material und dem in dieser Arbeit verwendeten Material dar, da vor und nach jeder Messung zeitaufwändige Umbauten vorgenommen werden mussten. Zudem konnte nicht alles ausgetauscht werden, da einerseits eine Kompatibilität zu den alten Tierträgern und Spulen bei 7.0 Tesla und den neuen Tierträgern bei 11.7 Tesla bestehen musste und andererseits nicht alle gewünschten oder nötigen Komponenten auf Grund von fehlendem Material oder Fachwissen ausgetauscht werden konnten. Das Schienensystem mit Tisch am 7.0 Tesla-System erleichterte die Nutzung der Tierträger und führte zu einer verkürzten Vorbereitungszeit und guter Reproduzierbarkeit. Besonders beim Umladen konnten kurze Zeiten erzielt werden, da der Tierträger nur auf- oder abgesteckt werden musste. Dadurch entstanden auch weniger Vibrationen, was anscheinend gut für die folgenden BOLD-Untersuchung war. Die zusätzlichen Bohrungen mit den Wasseranschlüssen in der oberen Hälfte des Tierträgers ermöglichte die einfache Nutzung des zusätzlichen Wärmekissens. Während der Vorbereitung war dieses zurückgeklappt, so dass ein ständiger Zugang und Blickkontakt zum Tier bestand. Zur Messung wurde es heruntergeklappt und die Temperatur stellte sich durch das Feedback-System automatisch auf die nötige Temperatur des Tieres ein. Durch die leichte Bewegung entstand so auch kein Verlust des Atemmonitorings mehr.

Die Gabe von Domitor verlief erfolgreich, da bei allen Tieren nach dem Bolus ein starker und kurzer Abfall der Atemrate registriert wurde, der durch Reduzierung der Isoflurankonzentration abgefangen werden konnte. Während der ersten Studien wurde die Isoflurankonzentration langsam reduziert. In den späteren Studien wurde die Isoflurankonzentration in einem Zug ausgeschaltet. Allerdings dauerte die Reduktion des Isofluran aufgrund der Bauart des Verdampfers ca. eine Minute, bis ein Wert von zuvor 1.5 % einen Wert von 0.2 % unterschritt. Im Tier wurden dazu keine Unterschiede oder Beeinträchtigungen bemerkt. Anschließend wurde auch die Bolusgabe ebenfalls mit der Pumpe zur kontinuierlichen Gabe im Scanner gegeben, was eine optische Überprüfung der Atmung nicht mehr zuließ, aber zu einer deutlichen Verkürzung der Messzeit führte. Das Ziel war hier nicht die Verkürzung und Automatisierung des Domitorprotokolls, sondern die absolute Nutzbarkeit der Daten für die Felduntersuchungen. Daher wurden Veränderungen trotz des positiven Ausgangs nicht weiter verfolgt, sondern das Tier weiterhin bestmöglich überwacht und genügend Zeit für das Protokoll gegeben.

11.3.2. Elektrische Vorderpfotenstimulation

Da erstmals an zwei Systemen BOLD-Untersuchungen durchgeführt wurden, wurde ein neuer Stimulator zur Vorderpfotenstimulation installiert und in Betrieb genommen. Die Funktion des Stimulators wurde mit elektrischem Messgerät und anschließend am Tier mit somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) überprüft und bestätigt. Anschließend wurde die Konzentration des Blutsauerstoffes mit dem Blutgasmessgerät Tina (Radiometer, Kopenhagen) während der SSEPs und während der BOLD-Untersuchung überprüft und eine Konstanz der Blutparameter über die Zeit festgestellt.

Im Anschluss an die Tests zur Funktionsfähigkeit des Stimulators wurde der Einfluss der Frequenz auf das BOLD-Signal untersucht. So waren bereits andere Studien zu dem Ergebnis gelangt, dass unterschiedliche Werte der Stimulationsfrequenz zu unterschiedlichem BOLD-Signal führten. In den Voruntersuchungen wurde ein Wert von 6 Hz gewählt, der einer Verdoppelung der Frequenz von zuvor 3 Hz entsprach. Einerseits waren technisch nur bestimmte, diskrete Zahlenwerte einzustellen, andererseits bestand die Vermutung, dass zu hohe Frequenzen langfristige Probleme an der Haut des Tieres erzeugen oder zu einer Gewöhnung bei der longitudinalen Nutzung führen könnten. In der Literatur werden zumeist andere Werte von z. B. 12 Hz gewählt, die vermuten lassen, dass die Frequenz von der Art der Anästhesie und der Art der BOLD-Untersuchung abhängen. Die Messung und Optimierung des BOLD-Signals ist eine wichtige Voraussetzung für die spätere Analyse und die Interpretation der Daten, da die Sequenzparameter Einflüsse auf das BOLD-Signal und auf den Vergleich von Feldstärke und Auflösung haben.

11.3.3. Optimierung der MRT-Parameter

Die MRT-Parameter sind innerhalb der Sequenz in gewissen Grenzen wählbar. Für eine eigene Sequenzprogrammierung oder -modifikation fehlten sowohl Zeit als auch technische Hilfsmittel und persönliche Sequenzerfahrung. Außerdem wurde die Software, auch mit Blick auf künftige Updates, als gut bedienbar und stabil betrachtet. Als Spulen standen zu Beginn nur jeweils eine Spule für jeden Scanner zur Verfügung, doch musste die Entscheidung getroffen werden, ob ein Vergleich mit zwei so unterschiedlichen Spulen durchgeführt werden sollte. Im Falle eines Anstiegs des BOLD-Signals mit der Feldstärke hätte die deutlich schlechtere Spule bei 7.0 Tesla das Ergebnis evtl. leicht relativiert. Da die Voruntersuchen allerdings diese klare Erwartung bereits in Frage stellte, wurden die Unterschiede zwischen den Spulen diskutiert und akzeptiert. Die lineare Spule bei 7.0 Tesla lieferte ein geringeres SNR, ein anderes Spulenprofil und eine geringere Tiefe als ihr Pendant, die Quadratur-Spule am 11.7 Tesla-System.

Die MRT-Parameter müssen auch im Hinblick auf das BOLD-Signal optimiert werden. Gerade das BOLD-Signal ist aber Variationen unterlegen, die einen ausführlicheren und strukturierten Vergleich benötigen. So wurden z. B. eine Auswahl aus Eindrücken und Abschätzungen aus kurzen Vergleichen erstellt, gefolgt von

ausführlicheren Vergleichen. Daher wurden z. B. beim Vergleich der Echozeiten die beiden Werte 20 ms und 25 ms sowie 23 ms und 25 ms alternierend gemessen, siehe Abbildungen 8.6 und 8.7 sowie Tabelle 8.3. Die Repetitionszeit TR wurde ebenfalls untersucht. Dabei führten längere Repetitionszeiten mit 4 Sekunden bis 6 Sekunden zu nahezu der gleichen Signalstärke mit weniger Datenpunkten, da aus physiologischer Sicht die Gesamtmesszeit konstant gehalten wurde. Kürzere Repetitionszeiten ergaben eine deutliche Steigerung der Datenpunkte, jedoch lieferten die MRT-Daten durch das verkürzte TR ein deutlich höheres Rauschen, als dass es zu einer Verbesserung des BOLD-Signals geführt hätte.

11.3.4. Optimierung der Stimulationsparameter

Der Einfluss der Stimulationsparameter kann ebenfalls fast ausschließlich über die Messung des BOLD-Signals geführt werden. Allerdings ist zu beachten, dass evtl. in die Physiologie des Tieres eingegriffen wird und eine Veränderung nicht direkt zu beobachten ist. Die Änderung der Stimulationsfrequenz von 3 Hz auf 6 Hz ist damit zu erklären, dass die Nerven pro Zeiteinheit öfter stimuliert werden, ohne dass es zu einer Überforderung des Tieres kommt. Dieser Wert ist allerdings von der Anästhesie abhängig, da Studien mit anderen Anästhetika zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Eine höhere Frequenz als 6 Hz wurde nicht ausgewählt, da die Befürchtung bestand, langanhaltende und hohe Stimulationsfrequenzen könnten langfristig zu Reizungen führen, die die Ergebnisse beeinflussen. So ist es in anderen Fällen zu Reizungen und Haarausfall bzw. Haarausrupfen an den Unterarmen gekommen, was u. a. auch auf schlechtes Setzen bzw. Scheuern der Injektionsnadeln zurückzuführen sein kann. In dieser Studie ist es zu keinen solchen Reizungen gekommen. Auch die Positionierung der Nadeln wurde ausprobiert und diskutiert, da bisher die Nadeln in die Handballen und in das durchblutete Gewebe geschoben werden und somit die gesamten Muskeln der Finger und ein Teil der Unterarmmuskeln stimulieren. Eine Reduzierung auf einzelne Finger könnte mit der nötigen räumlichen Auflösung beobachtet werden. Transkutane Elektroden könnten zudem die Reproduzierbarkeit kleinster Anregungen und die nicht-Invasivität dieser Methode erhöhen. Im Rahmen dieser Messungen wurden diese Tests aber nicht weiter verfolgt, da einerseits der Vergleich auf einem etablierten Protokoll beruhen sollte, andererseits die MRT-Auflösung nicht für die Auflösung einzelner Finger reichte.

Im Anschluss an diese Studien wurde in Zusammenarbeit mit dem Elektroniker des Hauses und der Firma medres ein Stimulator entwickelt und getestet, der nicht-invasive Stimulation durch transkutane Elektroden und Elektrodengel ermöglichte. So wurden beispielsweise nur die Finger stimuliert. Die optische Kontrolle zeigte lediglich ein Zucken des kleinen Fingers im Gegensatz zum ganzen Unterarm des etablierten Protokolls. Die gemessenen Daten wurden aber nicht in Bezug auf kleinste mögliche Auflösungen untersucht. Auch eine Untersuchung des BOLD-Signals der Hinterpfoten wurde durchgeführt, siehe Abbildung 8.8. Die BOLD-Signale zeigten eine vergleichbare Größe und Signalstärke, allerdings wurde weiterhin auf eine Untersuchung der Vorderpfoten gesetzt, da die Ergebnisse mit einer größeren Anzahl

von Veröffentlichungen vergleichbar sein sollten.

11.3.5. Programme zur Berechnung des BOLD-Kontrastes

Die Berechnung und die Prozedur der Analyse der BOLD-Signale sowie die Wahl der Programme ist frei. Daher gibt es diverse Kombinationsmöglichkeiten von Korrekturen, Berechnungen, Verallgemeinerungen, Schnitten und statischen Methoden, die alle zur Analyse beitragen können, bzw. teilweise beitragen müssen, da sonst die gewünschten Ergebnisse nicht erhalten werden. Es bleibt zu beachten, dass in nahezu jeder fMRT-Aufnahme ein BOLD-Signal künstlich erzeugt werden kann, wenn die Einstellparameter extrem verändert werden und keiner Qualitätsprüfung unterzogen werden. Für die Analyse aus den T_2/T_2^* -gewichteten MRT-Aufnahmestapeln eignen sich verschiedene Programme. So wurden die Programme *Stimulate*, *FUNC* und *FSL* getestet und teilweise genutzt. *Stimulate* bietet den Vorteil einer kurzen und schnellen Auswertung auf dem Linux-System des Bruker-Rechners. So kann bereits mit der ersten Messung eine Bestätigung einer funktionierenden Sedierung und eines funktionierenden Stimulationspfades erzeugt werden, siehe Abbildung 8.9 und Tabelle 8.4. Die hier genutzte Methode kann auch mit anderen Programmen, z. B. *ImageJ* oder *MatLab* durchgeführt werden, was auch im Anschluss an diese Arbeit gemacht wurde. Der Nachteil von *Stimulate* ist das Fehlen einer automatisierten Analyse in Form von *batch*-Scripten. Dieses Fehlen hat gerade zum Ende der Auswertung für einen erheblichen Mehraufwand der Daten geführt, die ein zweites und drittes Mal mit leicht veränderlichen Parametern analysiert wurden. Trotzdem lieferte das Programm stets eindeutige und richtige Analyseergebnisse, da auf komplizierte Algorithmen verzichtet wurde, die in einigen wenigen Fällen falsche, weil konstruierte, Ergebnisse liefern. Das Programm *FUNC* liefert vergleichbare Ergebnisse, war aber aufwendiger zu bedienen. So wurden zu Anfang kleine Makros geschrieben, die die Nutzung des Programmes erleichterten. Da *FUNC* allerdings von Bruker nicht weiterentwickelt wird, wurde die Nutzung eingestellt. *FSL* wurde zu Beginn nur wenig benutzt, da eine Nutzung innerhalb des Labores zuvor nicht existierte und der Aufwand für ein großes komplexes Programm mit vielen Möglichkeiten, die nicht genutzt werden, als zu groß erachtet wurde. Im Laufe der Arbeit wurde verstärkt die Nutzung von *FSL* forciert, um z. B. die Co-Registrierung nutzen zu können. Leider war eine Auswertung der Daten aber lange Zeit nicht möglich, da der *BrainExtractor* aufgrund der Unterschiede zwischen menschlichem und tierischem Gehirndimensionen keine brauchbaren Ergebnisse lieferte. Erst später wurde eine Möglichkeit gefunden, indem die Daten um einen Faktor 10 hochskaliert und am Ende der Auswertung um einen Faktor 10 wieder herunterskaliert wurden.

Der Vergleich der Daten anhand eines einzelnen Parameters, wie es in den meisten Fällen gemacht wird, nämlich dem mittleren BOLD-Signal ist hier nicht ausreichend, da die Variabilität der Tiere und die sehr begrenzte Anzahl der Messungen kleine Effekte zunichte machen könnten. Daher wurde eine Vielzahl von Parametern untersucht und eine Kombination von vier Clusterparametern MIN, AVG, MAX und CS gewählt, die zwar teilweise von einander abhängen, aber alle an einer einzelnen

Messung überprüft und interpretiert werden können. Dabei hat sich jeder Parameter als wichtig für das Verständnis und die Erklärung herausgestellt. Weitere Parameter wie das Medium MEAN wurden nicht ausgewertet, da dieser Parameter vom Programm nicht ausgewertet wurde und eine mögliche Aussage nicht im Verhältnis dazu stand, alle Daten parallel erneut zu analysieren. Trotzdem kann ein Parameter MEAN einen Vorteil gegenüber AVG haben, wenn er nicht von einigen wenigen (falschen) MAX-Werten stark nach oben gezerrt wird. Auch eine Kurvenanalyse der Pixelverteilung könnte hilfreich sein, da dort evtl. bessere Werte für MIN und MAX gefunden werden könnten, als sie hier durch einen einzigen Wert bestimmt werden. Ein Volumen unter der Kurve könnte mit der Clustergröße korreliert werden und Unterschiede evtl. auf fehlende Pixel hindeuten, die die Ursache in unterschiedlicher Aktivität haben könnten.

11.3.6. Bewegungskorrektur

Bei Bildreihen mit zeitlicher Instabilität der Aufnahmen ermöglicht die Bewegungskorrektur eine Auswertung durch Verschieben und Interpolation der Originalaufnahmen. Die Bewegungskorrektur erfolgt in ein, zwei oder drei Dimensionen, wobei alle Wiederholungen z. B. auf die erste Schicht abgeglichen werden. Es können auch anhand eines Atlases die aufgenommen Schichten auf ein Referenzmodell abgeglichen werden. Die fMRT-Aufnahmen wurden bereits zu Beginn auf einen Drift hin untersucht, wobei sich herausstellte, dass sehr hohe Auflösungen zu einem Drift in y-Richtung führen, der später durch eine Shimheizung behoben wurde. Die hier beschriebenen EPI-Aufnahmen zeigten dagegen keinen Drift in y-Richtung. Diese wurde regelmäßig anhand von Karten des Vertrauensniveau und dem Auftreten von Rauschen überprüft, siehe Abbildung 8.10 und vergleiche mit Abbildung 10.6. Bei der späteren Analyse der Aufnahmen mit hoher Auflösung wurde eine einfache Driftkorrektur eingeführt.

11.4. Parallele Bildgebung mit Vierkanalspule

Die Vierkanalspule bietet die Möglichkeit der parallelen Bildgebung, die durch den GRAPPA-Algorithmus alle vier Spulen gleichzeitig ausliest und anschließend kombiniert. Dadurch können größere Matrizen aufgenommen werden, während die anderen Parameter größtenteils konstant bleiben und so die Auflösung deutlich verbessert wird. Dabei ist das SNR der Vierkanalspule schlechter als das der Quadraturspule. Die S1FL-Region erfährt dadurch eine deutliche Reduktion der Signalintensität. Die Ausleuchtung ist durch die vier Spulen zudem inhomogener als bei der Quadraturspule. Eine Verschiebung der Spule entlang der z-Richtung ist vom Hersteller zwar nicht vorgesehen, führte aber zu einem deutlich besseren MRT- und BOLD-Signal. Der optimale Einsatzbereich der Vierkanalspule liegt bei hohen Auflösungen, die mit der Quadraturspule nicht erreicht werden können. Bei BOLD-Untersuchungen werden meist keine Messzeitverkürzungen benötigt, daher empfiehlt sich bei niedrigen Auflösungen die Nutzung der Quadraturspule, die ein besseres SNR und eine

homogenere Ausleuchtung besitzt. Die hier durchgeführten BOLD-Untersuchungen besaßen alle eine Repetitionszeit von 3 Sekunden und eine Messdauer von 5 Minuten und 45 Sekunden.

Die Aufnahmen dieser Studie besaßen ein Ungleichgewicht zwischen 2D-Auflösung und Schichtdicke, da angenommen wurde, dass bei einer Stimulation des Armes das BOLD-Signal entlang der Oberfläche des Kortex eine allgemeine globale Aktivierung stattfindet. Daher wurden die Schichten mit $2000\text{ }\mu\text{m}$ fünfmal so dick gewählt, wie die 2D-Auflösung von $400\text{ }\mu\text{m}$, um so ein hohes SNR und gutes BOLD-Signal in den Schichten zu erreichen.

11.4.1. Zusammenfassung der Parameter-Diskussion

Der Umbau des Systems erwies sich als ausgesprochen zeitaufwändig, da die mechanischen Änderungen mit der Werkstatt koordiniert werden sowie Materialien bestellt, bearbeitet und angepasst werden mussten. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Umbauten den regulären Betrieb nicht beeinträchtigten. Die Umbauten erwiesen sich bereits während der Umbauphase als äußerst hilfreich und zeitsparend im experimentellen Versuch. Zudem war es wichtig, neben den Änderungen des mechanischen Systems auch die weiteren Systeme, wie das Stimulationssystem, das Messsystem und das Analysesystem sowie ihre Parameter und ihre Wirkung, vollständig zu verstehen, zu analysieren und zu beschreiben. Diese Untersuchungen wurden sehr sorgfältig durchgeführt, um Erkenntnisse und wissenschaftliche Thesen aufstellen und beweisen zu können.

Zudem wurden keine Untersuchungen über den Zusammenhang von Temperatur und BOLD-Signal gemacht, da die Änderungen der Temperatur sehr viel Zeit in Anspruch nimmt. Zudem ist bereits bekannt, dass eine niedrige Körpertemperatur das BOLD-Signal unterdrückt und niedrige Temperaturen sich schädlich auf die Physiologie des Tieres auswirken können.

Ein Problem dieser Studien ist die indirekte Messung des BOLD-Effektes. Die Tierphysiologie muss dabei dauerhaft beobachtet werden, da spezielle Einflüsse wie Temperatur, Anästhesie, Sedierung und Stimulation langfristig wirken und sich die Wirkungen auch von Tier zu Tier unterscheiden können. Im Gegensatz dazu steht z. B. der Einfluss von MRT-Parametern, z. B. der Echozeit TE, die unmittelbar einen anderen Kontrast und ein anderes BOLD-Signal liefern, ohne mit dem Tier eine Wechselwirkung aufzubauen. Für den Vergleich der Feldstärken wurden die Parameter gleich gewählt und die anderen möglichen Veränderlichen so gewählt, dass sie keine Bevorzugung des 7.0 Tesla-Systems zulassen, so dass eine Abhängigkeit von Spulen, TE, TR und Zeit auszuschließen ist.

Ein Unterschied im BOLD-Signal ist somit allein der Feldstärke zuzuschreiben. Die Vierkanalspule konnte nicht für die Untersuchungen der Feldstärkeabhängigkeit genutzt werden, da Sequenzen und Bildrekonstruktion zu unterschiedlich im Vergleich zu dem 7.0 Tesla-System sind. Die Stärken der Vierkanalspule liegen in der hohen Auflösung, die nicht mit der Quadraturspule möglich ist. Ein weiterer möglicher Einfluss ist die Qualität des Shims, der Verzerrungen und Artefakte beeinflusst.

Die Möglichkeiten um positiv auf die Shimqualität einzugreifen, waren während der Durchführung dieser Studien sehr limitiert und konnten erst später deutlich verbessert werden. Horizontale Aufnahmen sind möglich, wurden hier aber nicht durchgeführt, da die Qualität der Messungen wegen eines unzureichenden Shims zu Beginn zu schlecht waren.

12. Das BOLD-Signal und die magnetische Feldstärke

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des Kapitel 9 sowie dessen Zusammenhänge und Bedeutungen für zukünftige fMRT-Untersuchungen bei hohen Feldstärken diskutiert. Es wird gezeigt, dass das BOLD-Signal nicht automatisch und zwingend mit höherer Feldstärke ansteigt. Der BOLD-Effekt besteht aus feldabhängigen intravaskulären (IV) und extravaskulären (EV) sowie statischen und dynamischen Komponenten. Nur eine genaue Betrachtung dieser Komponenten kann erklären, ob und wie stark das BOLD-Signal mit steigender Feldstärke ansteigt. Des Weiteren wird gezeigt, wie das BOLD-Signal von den SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen und von der gewählten Auflösung bei einer hohen Feldstärke von 11.7 Tesla abhängt. Aufnahmen mit hoher räumlicher Auflösung, neue Erkenntnisse über die Struktur des Kortex und weiterer Regionen werden anschließend in Kapitel 13 diskutiert.

Die beiden Studien, die mit gleichen Parametern und der gleichen Auflösung von $400\text{ }\mu\text{m}$ bei 7.0 Tesla und 11.7 Tesla aufgenommen wurden, werden nun einzeln diskutiert.

12.1. Spin-Echo-EPI Vergleich

Bei der Untersuchung über die Abhängigkeit des BOLD-Signals von der Feldstärke mit SE-EPI-Messungen, siehe Abbildung 9.1, wurden die MRT- und Stimulationsparameter konstant gehalten. Das heißt, es wurden die gleichen Sequenzparameter wie Auflösung, FOV, Matrixgröße, Flipwinkel, TE, TR und Bandbreite gewählt. Durch die gleiche Echozeit TE von 25 ms entsteht allerdings ein unterschiedlicher T_2 -Kontrast. Bei 7.0 Tesla liegt die T_2 -Relaxationszeit für den Kortex bei 40 – 50 ms, so dass die Aufnahmen eine geringere Gewichtung des BOLD-Effektes erfahren. Bei 11.7 Tesla ist die Gewichtung größer, da die T_2 -Relaxationszeit bei 30 – 40 ms liegt. Die Aufnahmen bei 11.7 Tesla werden daher auf Kosten eines Signalverlustes stärker mit dem BOLD-Effekt gewichtet. Dieser Signalverlust wurde aber über bessere Spulen und eine bessere Boltzmannstatistik mehr als ausgeglichen. Dies führte zu einer Bevorteilung der Daten bei 11.7 Tesla, bzw. zu einem Vorteil des 11.7 Tesla-Systems gegenüber dem 7.0 Tesla-System.

Alternativ hätte die Echozeit beim T_2 -Wert der jeweiligen Feldstärke liegen können, also $T_2 = 49\text{ ms}$ bei 7.0 Tesla und $T_2 = 36\text{ ms}$ bei 11.7 Tesla. Dadurch wären die Aufnahmen gleichermaßen BOLD-gewichtet, aber bei 7.0 Tesla signalintensiver im Vergleich zu 11.7 Tesla, weshalb die Aussagekraft einer solchen Vergleichsstudie

in Frage gestellt werden könnte. Es wurde daher bewusst einzig der Einfluss der Feldstärke verglichen.

Die EPI-Aufnahmen zeigten leichte Verzerrungen, die dort entstanden, wo die gemessene Signalintensität nicht richtig zugeordnet werden konnte. So kommt es im Bereich der Ohrkanäle zu Signalüberlagerungen im äußeren Kortex, siehe Abbildung 9.2. Da sich jedes Tier anders verhält und die Clusterparameter, siehe Abbildung 9.3, von Sitzung zu Sitzung und von Messung zu Messung unterschiedlich ausfallen, ist es wichtig, eine Reihe von Tieren zu messen und stabile Bedingungen einzuhalten, damit die Tiere später in einer Gruppenanalyse zusammengefasst werden können, siehe Abbildung 9.4.

In den Ergebnissen ist eine deutliche Veränderung beim Verlegen der Tiere zu erkennen, siehe Abbildung 9.5. Dieser Sprung der Daten im BOLD-Signal und in der Clustergröße ist teilweise auf die Wartezeit durch den Umbau und das längere Wirken des Medetomidine zurückzuführen, allerdings erklärt das nicht das Abfallen innerhalb der zweiten Sitzung. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Tiere den Umbau mitbekommen und aufmerksamer sind. Nach einer gewissen Zeit ohne Umbau und ständige Bewegungen sinkt die Aufmerksamkeit dann wieder. Dieser Sprung sowie der folgende Anstieg ist allerdings bei beiden Feldstärken zu beobachten. Er ist kein Effekt der Feldstärke, sondern ein Reagieren des Tieres auf das Verlegen und die anhaltende Stimulation.

Die Echozeit hat einen starken Einfluss auf die Gewichtung des BOLD-Signals und damit auch auf die Clustergröße. Unterschiedliche Echozeiten haben zur Folge, dass sich Diffusionslängen ändern und damit dynamische Effekte unterschiedlich gewichtet werden. Eine längere Echozeit bei 7.0 Tesla hätte zu einer stärkeren Gewichtung des BOLD-Signals geführt. Das geringere Signal hätte einen Vergleich mit gleicher Analyse evtl. unmöglich gemacht.

Die Tiere wiesen keine Unterschiede in Gewichtszunahme oder Verhalten auf. Auch gab es keine Auffälligkeiten bei Anästhesie, Sedierung und anschließendem Erwachen. Die Verzerrungen waren teilweise sehr groß, was einerseits auf einen unzureichenden Shim zurückzuführen ist, andererseits die Schwäche der EPI-Sequenz bei niedrigen Auflösungen aufzeigt. Eine verbesserte Shim-Routine wurde später von Bruker mit MAPSHIM zur Verfügung gestellt, woraufhin bessere Bildqualitäten erzielt werden konnten. Die Parameter MIN, AVG, MAX und CS zeigen jeweils eine starke Kontinuität zwischen 7.0 Tesla-System und 11.7 Tesla-System, siehe Abbildungen 9.4 und 9.6 sowie Tabelle 9.1. Dies beweist, dass die Parameter aussagekräftig und gut gewählt sind.

12.1.1. Suszeptibilität und Diffusion

Während bei niedrigen Feldstärken intravaskuläre Effekte dominieren und extravaskuläre Effekte aufgrund einer geringen Reichweite der Suszeptibilität noch vernachlässigt werden können, fällt bei hoher Feldstärke das intravaskuläre BOLD-Signal aufgrund kurzer T_2 -Relaxationszeit ab, während das EV BOLD-Signal aufgrund steigender Reichweite der Suszeptibilität ansteigt und zum dominierenden Effekt wird.

Durch die höhere Feldstärke ist die Reichweite der Suszeptibilität vergrößert. Daher können auch Spins außerhalb der Blutgefäße leichter angeregt werden und zum Signal beitragen. Bei geringen Auflösungen und dichten ausgefüllten Aktivierungen, wie in diesem Fall, führt die erhöhte Anregung bei hohen Feldstärken daraufhin zu einer Verschmierung der Aktivierung mit konstantem bis leicht erhöhtem BOLD-Signal.

Ein weiterer Einfluss ist die Diffusion in den Blutgefäßen und im Gewebe, sogenannte extravaskuläre Diffusion. Durch die größere Reichweite der Suszeptibilität erfährt ein diffundierendes Teilchen außerhalb der Blutgefäße im Mittel eine größere Phasendifferenz, die dazu führt, dass die Spins nicht mehr refokussiert werden können und der BOLD-Kontrast steigt. Bei größeren Blutgefäßen überlagern sich die Suszeptibilitätsprofile zu einem Profil größeren Ausmaßes, welches durch Diffusion weniger durchquert wird. Eine höhere Feldstärke führt aufgrund der Diffusion somit zu einer stärkeren Gewichtung kleiner Gefäße, während größere Gefäße kaum eine Änderung erfahren. Bei unterschiedlichen Echozeiten in der Vergleichsstudie müsste dann auch noch die Diffusionszeit bzw. Diffusionslänge berücksichtigt werden. Eine längere Echozeit bei 7.0 Tesla führt zu einer größeren Diffusionslänge und somit zu einer Verstärkung der unterschiedlichen Gewichtungen, also zur stärkeren Gewichtung der größeren Gefäße bei niedriger Feldstärke und zur stärkeren Gewichtung der kleineren Gefäße bei höherer Feldstärke. In einem Experiment mit unterschiedlicher Feldstärke und längerer Echozeit bei niedriger Feldstärke wäre somit nicht klar, ob ein Unterschied im BOLD-Signal auf die unterschiedliche Echozeit mit größerer Diffusionslänge oder auf die unterschiedliche Feldstärke mit größerer Suszeptibilitätsreichweite zurückzuführen sei. Die Tatsache, dass bei höheren Feldstärken kleinere Gefäße stärker gewichtet werden, kommt dem steigenden Interesse an kleineren Regionen entgegen. Dies ist auf beides, größere Suszeptibilitätsreichweite und kürzere Diffusionszeit zurückzuführen. Auch bei niedrigen Feldstärken ist es möglich, diese Gewichtung durch kürzere Echozeiten herbeizuführen, allerdings auf Kosten des BOLD-Kontrastes.

12.1.2. Einführung einer unteren Schwelle

In den ersten Auswertungen der Ergebnisse existierte keine untere Schwelle für die Aktivierung. Das bedeutet, dass kleinste Änderungen auf niedrigem Signalniveau, wie sie beispielsweise in Knochen- oder Luftregionen zu finden ist, als BOLD-Aktivierung mit starkem BOLD-Signal interpretiert wurden, wenn die auf Rauschen basierende Signaländerung zufällig in das Intervall einer Aktivierung fiel, siehe Abbildung 9.3 am rechten Rand. In der finalen Darstellung des BOLD-Kontrastes sind sowohl Vertrauensniveau als auch Signalintensität nicht mehr vorhanden. Daher wird ein Mindestwert für die Signalintensität gefordert, der allerdings unterhalb des Minimums der Signalintensität im Gehirn liegt, damit keine Aktivierungen unterdrückt werden. Die geringen Aktivierungen zwischen 0 – 1 % BOLD-Kontrast haben großen Einfluss auf das Ergebnis. Diese entstehen durch minimale Änderungen selbst auf hohem Signalniveau, sobald sie zeitlich korreliert mit einer Aktivierungsphase statt-

finden. Daher ist das Rauschen für einen gewissen Teil der Aktivierungen unterhalb 1 % verantwortlich. Eine untere Schwelle von 1 % reduziert die Aktivierungsregion sichtbar auf eine Größe unterhalb der Größe der S1FL-Region. Die verworfenen Pixel scheinen größtenteils keine Rauschpixel sondern reguläre Aktivierung zu sein. Allerdings zeigen die Clusterparameter mit dieser Schwelle eine bessere Vergleichbarkeit. Eine untere Schwelle von 2 % reduziert die Pixel auf das Zentrum der Aktivierung, wobei die Definition des Zentrums hier näher erläutert wird. In diesem Fall der Schwelle wird der Radius der näherungsweise kreisförmigen Aktivierung reduziert, wobei der Kreismittelpunkt identisch bleibt. Das lässt darauf schließen, dass der Kreismittelpunkt den eigentlichen Ort der Aktivierung anzeigt und dass die weiteren Pixel außerhalb des innersten Kreises über die Reichweite des BOLD-Effektes bestimmt werden. Daher müsste die Anzahl der Pixel bei unterschiedlichen Feldstärken variieren, sollte der BOLD-Effekt weiterhin stark von der Feldstärke abhängen. Das Zentrum der Aktivierung wird durch die Stärke und den Ort der Stimulation bestimmt.

Bei der hier verwendeten Vorderpfotenstimulation werden die Elektroden unter die Haut der Handflächen geschoben und subkutan stimuliert. Bei der Stimulation ist ein Bewegen des gesamten Unterarmes zu beobachten, daher sollte eine Aktivierung in allen Regionen des Unterarms zu finden sein. Eine Verfeinerung des Stimulationsprotokolls auf einzelne Finger ist insofern sinnvoll, da innerhalb der S1FL-Region sehr kleine Regionen speziell angesprochen, mit chirurgischen Atlanten verglichen und anschließend um funktionale Informationen erweitert werden können. Allerdings ist für die Abgrenzung dieser Regionen eine deutlich höhere Auflösung notwendig. Das Detektionslimit der BOLD-Aktivierungen hängt in erster Linie von der Signalstärke, also Spulen, Sequenzparametern und Feldstärke ab. Daher ist bei 11.7 Tesla ein deutlich geringes Detektionslimit zu beobachten, dass sich in MIN, aber auch in AVG niederschlägt. Daher ist ein Vergleich von MIN und MAX erst nach der Bereinigung der unterschiedlichen Detektionslimits und nach Einführung der unteren Schwelle von 1 % zulässig, siehe Tabelle 9.2. Sonst ergibt sich der besondere Fall, dass das sensitivere 11.7 Tesla-System eine niedrigere mittlere BOLD-Aktivierung misst, die von vielen auf den ersten Blick als falsch erachtet wird. Die Form der Verteilungen für MIN, AVG, MAX und CS für die unterschiedlichen Schwellenwerte zeigt eine erwartete Verlaufsform ohne große Ausläufer. Die Unterteilungsbreite von 0.2 der auf der x-Achse dargestellten BOLD-Aktivierung, siehe Abbildung 9.4, spiegelt die Größenordnung der Genauigkeit bzw. den Fehler der Messwerte wider. Auch sind angesichts der Datengröße wenig Ausreißer zu beobachten.

12.2. Gradienten-Echo-EPI

Die Messungen wurden von zuvor ausschließlich SE-EPI-Messungen auf GE-EPI Messungen erweitert, siehe Abbildung 9.8. So wurden einerseits die Diskontinuität des Anstiegs des BOLD-Kontrastes weiter untersucht und gestärkt und andererseits trugen die Messungen von GE-EPI einen Beitrag zum weiteren Verständnis des

BOLD-Effektes bei. Es konnte gezeigt werden, dass auch mit GE-EPI-Messungen kein weiterer Anstieg des BOLD-Effektes stattfindet und dass die Parameter des BOLD-Effektes (MIN, AVG, MAX, CS) bei beiden Feldstärken nahezu identisch sind, siehe Abbildung 9.10 rechts und Tabelle 9.3.

Wie bei den SE-Messungen wurden auch hier die gleichen Echozeiten für die GE-EPI-Messung bei beiden Feldstärken gewählt. Es wurde entschieden, dass wie bereits zuvor eine gemeinsame Echozeit gewählt werden sollte, so dass die gleiche T_2^* -Gewichtung und somit auch Gewichtung des BOLD-Effektes eintritt. Die gemeinsame Echozeit von 16 ms liegt damit unter den T_2^* -Zeiten der beiden Feldstärken. Die ideale Echozeit liegt bei $T_E = T_2^*$ und somit bei 23 ms für 7.0 Tesla und 19 ms für 11.7 Tesla. Eine kürzere Echozeit, wie hier gewählt, gleicht die Gewichtung des BOLD-Effektes auf Kosten der Signalintensität an. Die Ergebnisse bei 7.0 Tesla wurden somit gegenüber 11.7 Tesla benachteiligt und können daher keine Erklärung für die Diskontinuität des Anstiegs des BOLD-Effektes sein.

Das gemessene BOLD-Signal hängt neben den Stimulationsparametern auch von der Sequenz und den Sequenzparametern ab. Für Untersuchungen des BOLD-Effektes werden zumeist zwei Arten von Signalgenerierung genutzt, SE- und GE-EPI.

GE-EPI zeigt größere Cluster und eine höhere Amplitude des BOLD-Signals, siehe Abbildung 9.9, und wurde daher häufig bei niedrigeren Feldstärken eingesetzt. Die höhere Signalintensität und gute Sensitivität ermöglichen es auch, kleine Änderungen im BOLD-Signal von $\ll 1\%$ sichtbar zu machen. Allerdings besitzt es eine große Anfälligkeit gegen Suszeptibilitätsartefakte, die mit höheren Feldstärken stärker werden und ist sehr sensibel auf große Gefäße, die wenig Detailinformationen liefern und eventuell Informationen von Kapillaren überdecken.

SE-EPI zeigt dagegen kleinere Aktivierungen und eine niedrigere Signalintensität, aber deutlich weniger Artefakte vor allem bei hohen Feldstärken. Des Weiteren sind mit SE-EPI nur dynamische Effekte sichtbar, so dass kleinere Gefäße mehr gewichtet werden und die Aktivierung genauer und spezifischer bestimmt werden kann. Der größere Nutzen von SE-EPI liegt damit in der Spezifität von aktivierten Strukturen, während GE-EPI für das Suchen und Auffinden von Strukturen geeignet ist.

SE- und GE-EPI sind somit nicht konkurrierende Sequenzen, sondern sich ergänzende, mit denen neue Regionen entdeckt und erforscht werden können und die durch statische und dynamische Gewichtung zum Verständnis des BOLD-Effektes beitragen können.

12.3. Das BOLD-Signal von 1.5 bis 7.0 Tesla

Wie bereits zuvor erwähnt, wurde der BOLD-Effekt 1990 durch Ogawa entdeckt. Das BOLD-Signal ist eine indirekte Messung externer Einflüsse, wie z. B. neurologischer Reizstimulation und fand schnell Verwendung in Untersuchungen über funktionelle Gehirnaktivität mit MRT. Es ist die vorherrschende Methode, zur Untersuchung von kognitiven Prozessen bei Mensch und Tier unter normalen und pathophysiologischen Bedingungen. Bereits damals wurde ein Anstieg des BOLD-Kontrastes mit höherer

Feldstärke festgestellt und dieser Anstieg für kleine Gefäße ($\propto B_0^2$) und große Gefäße ($\propto B_0$) simuliert und quantifiziert (Ogawa, Menon u. a., 1993). Dieser Anstieg wurde zunächst durch klinische Studien bestätigt, die eine fünffache Zunahme des BOLD-Kontrastes bei 4.0 Tesla gegenüber 1.5 Tesla berichteten. Sie folgerten daraus einen Anstieg des BOLD-Signals $\propto B^{1.5} \dots \propto B^{1.8}$, der ebenfalls deutlich größer als der lineare Gewinn ($\propto B^1$) an SNR durch Feldstärke ist (Turner u. a., 1993). So wurde u. a. von einem Anstieg der aktivierten Pixel um mehr als 70 % (Y. Yang u. a., 1999) berichtet. Eine weitere Studie bei 0.5, 1.5 und 4.0 Tesla berichtete, dass der BOLD-Kontrast durch intravaskulären Ursprung 15 % höher als der extravaskuläre BOLD-Kontrast war. Während der extravaskuläre BOLD-Kontrast aber mit der Feldstärke auf das 2- bis 2.5-fache anstieg, von 1.4 % auf 3.3 %, blieb der intravaskuläre BOLD-Kontrast konstant über die Feldstärke (Gati u. a., 1997). Eine spätere Studie bei 4.0 und 7.0 Tesla bestätigte einen superlinearen Anstieg an extravaskulärem BOLD-Kontrast und einen Abfall von intravaskulärem BOLD-Kontrast (Yacoub, Shmuel, Pfeuffer u. a., 2001).

Es lässt sich also feststellen, dass intravaskuläre Effekte bei niedrigen Feldstärken dominieren und bei höheren Feldstärken geringeren Einfluss haben bzw. vernachlässigbar sind. Ein Abfall des intravaskulären BOLD-Kontrastes bei sehr hohen Feldstärken geschieht aufgrund des schnellen Abfalls der T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten von venösem Blut. Allerdings können auch bei niedrigen Feldstärken IV Effekte durch zusätzliche Diffusionsgradienten zerstört werden und auch bei sehr hohen Feldstärken noch ein minimaler Anteil an IV Effekten nachgewiesen werden. Dagegen haben EV Effekte bei niedrigen Feldstärken nur einen geringen Anteil am BOLD-Kontrast, der sich mit zunehmender Feldstärke steigert und schließlich dominiert. Der Anstieg der EV Effekte ist auf den Anstieg der Suszeptibilitätsgradienten mit steigender Feldstärke zurückzuführen.

Durch den Anstieg des BOLD-Effekts bei niedrigen Feldstärken und durch den Anstieg des EV BOLD-Signals und größere Aktivierungskuster setzte sich der generelle Gedanke durch, dass höhere Feldstärken jederzeit ein stärkeres BOLD-Signal und größere Cluster erzeugen und daher höhere Feldstärken in jedem Fall zu bevorzugen sein. Dadurch motiviert, griffen Neurologen und Kognitionsforscher zu höheren magnetischen Feldstärken in der Erwartung besserer Sensitivität und größerer Aktivierungen durch den BOLD-Effekt.

12.4. Hypothese der Diskontinuität des Anstiegs des BOLD-Signals

Ein möglicher Anstieg von IV Effekten ist experimentell bei hohen Feldstärken aufgrund des geringen Signals nicht mehr sichtbar. Bisher gibt es aber noch keine Anzeichen, dass eine Diskontinuität des Anstiegs des BOLD-Signals mit höheren Feldstärken auch für extravaskuläre Effekte gelten sollte, da die eben beschriebenen Studien weiterhin Anstiege bei höheren Feldern von bis zu 7.0 Tesla berichten. Allerdings gibt es auch keine Experimente, die den BOLD-Effekt oberhalb von 7.0 Tesla

vergleichen und damit die gängige Theorie des Anstiegs von EV BOLD-Effekten bestätigen. Spätere Studien und theoretische Berechnungen haben erweiterte Modelle hervorgebracht, wonach der BOLD-Effekt zudem aus statischen und dynamischen Komponenten besteht, wobei jede Komponente ihre eigene Abhängigkeit von der Feldstärke und der Pulssequenz vorweist (Hoogenraad u. a., 2001; Norris, 2006). Dieser komplexe Sachverhalt des BOLD-Signalverhaltens motivierte die Formulierung einer Hypothese, dass die Erwartung eines kontinuierlich steigenden BOLD-Signals mit höherer Feldstärke nicht erfüllt ist. Das BOLD-Signal erreicht eine Sättigung oder sogar ein Maximum, das nach weiter steigender Feldstärke konstante oder fallende BOLD-Signalwerte nach sich zieht, je nach dem Verhalten der einzelnen BOLD-Komponenten und ihrem Beitrag zum Gesamt-BOLD-Signal.

Einige Studien berichten teilweise über hohe BOLD-Signale bei hohen Feldstärken von 9.4, 11.7 und 16.7 Tesla, den derzeit höchsten Feldstärken für menschliche und tierexperimentelle Studien (Vaughan u. a., 2006; Shmuel, Yacoub u. a., 2007; M. Walter u. a., 2008), die auf den ersten Blick einen Anstieg des BOLD-Signals mit der Feldstärke nahelegen. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass neuere Systeme mit hohen Feldstärken zumeist auch über bessere Hardware verfügen, die ein höheres SNR liefert und Pulssequenzen und Parameter ermöglicht, die zuvor größtenteils nicht möglich waren. In den oben beschriebenen Studien gibt es bisher keine experimentellen Daten, die einen direkten Vergleich bzw. Anstieg des BOLD-Effektes für niedrigere Feldstärken im Vergleich zu 7.0, 8.0, 9.4 oder 11.7 Tesla zulassen. Auch ein Vergleich zwischen den einzelnen Studien ist schwer bzw. unmöglich, da sich die Methoden sehr stark unterscheiden.

12.5. Aussagekraft der Messdaten des BOLD-Signals bei 7.0 und 11.7 Tesla

Im Ergebniskapitel wurde gezeigt, dass das BOLD-Signal nicht weiter mit Feldstärken oberhalb 7.0 Tesla ansteigt, wenn gleiche experimentelle Gegebenheiten eingehalten werden. Mit den aufgenommenen Daten ($n = 184$, $p = 0.90$) kann ein potentieller Anstieg auf maximal 52 % begrenzt werden. Diese obere Abschätzung liegt deutlich unter den erwarteten 67 %. Damit kann ein linearer oder stärkerer Anstieg ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse des BOLD-Signals von 1.5–1.8 % für SE-EPI bei 7.0 und 11.7 Tesla stimmen gut mit den bereits zuvor veröffentlichten Werten von 1.5–2.1 % bei 7.0 Tesla überein (Weber, Ramos-Cabrer, Wiedermann u. a., 2006; Weber, Ramos-Cabrer, Justicia u. a., 2008) und liegen leicht über den Werten von 1.25 ± 0.17 % in mit Medetomidine sedierten Ratten bei 9.4 Tesla (F. Zhao, T. Zhao u. a., 2008). Es gibt nur recht wenige Veröffentlichungen bei 11.7 Tesla, so dass ein Vergleich des BOLD-Signals schwierig ist. Dabei handelt es sich meist um α -Chloralose-Anästhesie:

- 1.6 – 8.4 % BOLD-Signal abhängig von Auflösung und Messtiefe im Kortex unter Benutzung einer FLASH Sequenz, wobei es sich um die ersten Ergebnisse

zum BOLD-Kontrast bei 11.7 Tesla durch Silva und Koretsky handelte (Silva und Koretsky, 2002).

- $7.5 \pm 1.8\%$ der durchschnittlichen Signalintensität, wobei es sich auch hier um ein deutlich anderes MRT-Messprotokoll handelt als es von uns verwendet wird (Keilholz u. a., 2004).
- $3.5 - 12\%$ abhängig von der Stimulationsfrequenz unter Verwendung eines ähnlich MRT-Messprotokolls unter α -Chloralose und anderen Stimulationsparametern (Sanganahalli, Herman und Hyder, 2008; Sanganahalli, Herman, Blumenfeld u. a., 2009) .
- $8.1 \pm 2.4\%$ in einem Vertikal-Magneten unter Nutzung eines angepassten MRT-Messprotokolls (Z. Chen und Shen, 2006).

Diese Ergebnisse bei 11.7 Tesla, die alle unter α -Chloralose-Anästhesie gemessen wurden, zeigen eine breite Variation an BOLD-Signalen. Die Unterschiede in den Studien, nämlich Rasse, Stimulation und Analysestrategie, besonders Anästhesie- und MRT-Protokoll machen einen direkten Vergleich zwischen den Studien nicht möglich. Außerdem erwähnt bzw. belegt keine dieser Gruppen einen Anstieg des BOLD-Effektes mit höherer Feldstärke, obwohl viele der Gruppen auch BOLD-Untersuchungen an unterschiedlichen Feldstärken durchgeführt haben. Zusätzlich nutzen viele der obigen Studien eine hohe räumliche Auflösung, während in der hier vorliegenden Arbeit die Auflösung niedriger gewählt wurde. Dadurch wurde ein direkter Vergleich mit Ergebnissen von 7.0 Tesla trotz der deutlich schlechteren technischen Ausstattung bei niedriger Feldstärke ermöglicht.

Der nominelle Anstieg des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) von 7.0 zu 11.7 Tesla liegt bei 78 %, wobei der Gewinn an zeitlichem SNR nur 33 % beträgt. Dieser zuerst enttäuschend erscheinende Wert wird durch die Anwesenheit des physiologischen Rauschens erklärt, welches die dominierende Rauschquelle ist (Kalthoff, Seehafer u. a., 2011), die laut Kalthoff bei 40 % liegen sollte. Daher nimmt auch die Breite der BOLD-Signal-Verteilung von Kontroll- und Aktivierungsseite für 11.7 Tesla in Abbildung 9.7 ab. Trotzdem können weder fCNR noch BOLD-Signal vom erhöhten tSNR bei 11.7 Tesla profitieren.

Spätere Studien belegen, dass bei 11.7 Tesla unter der Verwendung von Mehrkanal-Spulen und höherer räumlicher Auflösung ein BOLD-Signal mit 10 % Kontrast aufgenommen werden konnte (Seehafer u. a., 2009), siehe nächstes Kapitel. Trotzdem bleibt die Erkenntnis, dass bei gleicher Auflösung und konventionellen Aufnahmeparametern bei beiden Systemen kein Gewinn im BOLD-Signal bei 11.7 Tesla beobachtet wurde, obwohl es über ein höheres SNR und eine höhere Feldstärke verfügt und bei der Wahl der Echozeiten bevorzugt wurde. Das liegt unter anderem daran, dass Aufnahmen bei 7.0 Tesla aufgrund des hohen SNRs bereits die gesamte aktivierte Region anzeigen und durch Aufnahmen bei höherer Feldstärke diese Region nicht vergrößert werden kann.

12.5.1. Vier-Komponenten-Modell

Auf der Suche nach einer Erklärung soll hier das Vier-Komponenten-Modell vorgestellt werden, das sich aus den Beschreibungen von Hoogenraad (Hoogenraad u. a., 2001) und Norris (Norris, 2006) zusammensetzt und aus extravaskulären (EV) und intravaskulären (IV) sowie dynamischen und statischen Anteilen besteht. EV und IV Spins interagieren mit Suszeptibilitätsgradienten des magnetischen Dipols des Eisen-Komplexes des Hämoglobin. Im statischen Fall ist der *Frequenz-Offset* der dominierende Prozess. Er ist mit GE-Sequenzen detektierbar, die sensitiv auf lokale Frequenz-Offsets sind. Das MRT-Signal nimmt aufgrund des Frequenz-Offsets ab und ein Signalunterschied und somit ein BOLD-Kontrast entsteht. SE-Sequenzen dagegen refokussieren diesen Offset. Das MRT-Signal bleibt also bestehen und es gibt daraufhin keinen Signalunterschied.

Im dynamischen Fall wird der Frequenz-Offset abhängig von der Bewegung und Diffusion der Spins. Die Spins erfahren während der Dephasierung und Rephasierung unterschiedliche Frequenzen (Frequenzaufprägung), woraufhin selbst bei SE-Sequenzen keine Refokussierung eintritt. Daraufhin sind diese Effekte sowohl mit SE- als auch mit GE-Sequenzen detektierbar. Wenn die Diffusion stärker wird, erfahren die Spins eine solche große und variable Vielzahl von Aufprägungen, dass keine Information mehr in der Aufprägung steckt (local motional averaging) und der Einfluss der vorhandenen Feldinhomogenitäten nicht mehr auffällt, was zu längeren Relaxationszeiten führt (Kennan u. a., 1994). Unter solchen Bedingungen können dynamische Effekte nicht mehr mit GE-EPI detektiert werden.

Somit lässt sich sagen, dass sich das BOLD-Signal durch vier Komponenten beschreiben lässt, die ein moderates Niveau an Diffusion zulassen (Norris, 2006):

1. EV statisches BOLD (nur GE-Sequenz)
Spins im Gehirngewebe um Blutgefäße ab einem Durchmesser von $20\text{ }\mu\text{m}$ erfahren einen konstanten Suszeptibilitätsgradienten und verlieren daher kontinuierlich ihre Frequenz, die mit der SE-Refokussierung wieder zurückgewonnen wird. Signaländerungen sind somit nur in GE-Sequenzen sichtbar.
2. EV dynamisches BOLD (SE- und teilweise GE-Sequenz)
Die Diffusion im Gehirngewebe um Blutgefäße kleiner als $20\text{ }\mu\text{m}$ führt zu zufälligen Frequenzänderungen, die nicht mehr refokussiert werden können. Daher sind Signalunterschiede in SE- und GE-Sequenzen zu beobachten.
3. IV statisches BOLD (nur GE-Sequenz)
Spins innerhalb der Blutgefäße befinden sich in direkter Nachbarschaft zur Gefäßwand oder zum Hämoglobin-Molekül und erfahren dadurch unterschiedliche Frequenzen, können aber mit einem Spinecho wieder refokussiert werden.
4. IV dynamisches BOLD (SE- und teilweise GE-Sequenz)
Diffusion, Bewegung und Interaktion führen zu zufälligen und wechselnden Abständen und daher zum Verlust der Frequenz. Spins können daher nicht mit einem Spinecho oder einem Gradientenecho refokussiert werden.

Da die vier Komponenten feldabhängig sind, ändert sich auch ihr Anteil an der Intensität des BOLD-Signals mit der Feldstärke. Bei niedrigen Feldstärken dominieren IV Effekte aufgrund der langen transversalen Relaxationszeit des Blutes und des daraus resultierenden hohen Signalbeitrags, während EV Effekte aufgrund kleiner Suszeptibilitätsgradienten eine untergeordnete Rolle spielen. Mit höherer Feldstärke steigt der Einfluss der EV Komponenten an und wird schließlich dominant, während IV Effekte aufgrund der kürzeren transversalen Relaxationszeit des Blutes zunehmend vernachlässigbar werden (S. P. Lee u. a., 1999; Duong, Yacoub u. a., 2003; F. Zhao, P. Wang u. a., 2006). Daraus folgt, dass fast nur statische und dynamische EV Effekte signifikant zum BOLD-Signal bei sehr hohen Feldstärken beitragen. Sehr entscheidend ist dabei die Wahl der Echozeit und damit die maximale Diffusionszeit und Diffusionslänge. Bei neueren Systemen wird die Echozeit meist aufgrund schnellerer Gradienten und höherer Datenrate deutlich niedriger gewählt und damit werden mehr statische Effekte und weniger dynamische Effekte dargestellt.

Da SE-Sequenzen bei 11.7 Tesla somit ausschließlich dynamische Effekte visualisieren, folgt aus den hier gefundenen Ergebnissen, dass EV dynamische Effekte bei Feldstärken zwischen 7.0 und 11.7 Tesla nicht weiter ansteigen, bzw. dass sie leicht ansteigen können, aber ein starker Abfall an IV dynamische Effekten diesen Anstieg kompensieren. Allerdings ist zu bemerken, dass die SE-EPI Aufnahmen leicht T_2^* -gewichtet sind, da es sich um eine single-shot Sequenz handelt. Dies ist unter anderem an den Verzerrungen um die Ohrkanäle zu erkennen. Da GE-EPI zudem EV statische Effekte visualisiert und dynamische Effekte soeben als konstant angenommen wurden, beinhalten Änderungen im BOLD-Signal bei einem Vergleich von SE-EPI zu GE-EPI Informationen über EV statische Effekte bei hohen Feldstärken.

12.5.2. Vergleich des BOLD-Signals mit SE-EPI und GE-EPI

Es wurde gezeigt, dass das SE-EPI BOLD-Signal von 7.0 zu 11.7 Tesla nicht erhöht ist und dass daraufhin EV dynamische Effekte oberhalb 7.0 Tesla nicht weiter ansteigen. Um die EV statischen Effekte zu analysieren, wurde der Quotient des BOLD-Signals beider Sequenzen (GE-EPI/SE-EPI) innerhalb einer Sitzung separat für beide Feldstärken gebildet. Der Quotient einer Sitzung ist zudem stabil gegen die Variabilität einzelner Tiere, Sitzungen und Verlegungen der Tiere. Aus dem Vergleich des Quotienten GE/SE für beide Feldstärken folgt, dass das BOLD-Signal bei GE-EPI ebenfalls nicht erhöht ist. Die beiden Sequenzen werden in Bezug auf ihre Parameter MIN, AVG, MAX und CS verglichen. GE-EPI zeigt niedrigere Werte für das minimale BOLD-Signal (MIN) bei beiden Feldstärken, also eine niedrigere Detektionsgrenze. Damit zeigt GE-EPI zwar eine höhere Sensitivität als SE-EPI, es kann aber keine Aussage über Unterschiede im BOLD-Effekt getroffen werden. Des Weiteren zeigt GE-EPI ein erhöhtes maximales BOLD-Signal (MAX) bei beiden Feldstärken. Dies resultiert auch daraus, dass dynamische und statische Effekte zum Kontrast in einem Pixel betragen. Da der erhöhte Wert allerdings bei beiden Feldstärken gleich ist, kann keine Steigerung des BOLD-Signals mit höherer Feldstärke festgestellt werden.

Der Quotient für den Mittelwert (AVG) liegt bei 1.4. Der Mittelwert hängt vor allem bei kleinen Clustern stark von den Parametern MIN und MAX ab, so dass der Mittelwert allein bei kleinen Clustern nicht als Vergleichswert genutzt werden sollte. Bandettini et al. (1994) fanden einen Quotienten eines GE/SE-Verhältnisses von 1.87 ± 0.40 des Mittelwert des BOLD-Signals bei 1.5 Tesla im primären Motorkortex und schlossen daraus, dass der Quotient für höhere Feldstärken sich dem Wert 1.0 nähert. Das heißt, dass bei hohen Feldstärken alle statischen Effekte verschwinden. Bei 4.0 Tesla wurde ein Wert von 1.4 für die Anzahl der aktivierten Pixel berichtet (Cohen u. a., 2004). Allerdings ist ein Ausbleiben von statischen Effekten bis zu Feldstärken von 11.7 Tesla eher unwahrscheinlich, da sowohl bei 11.7 Tesla als auch bei 16.4 Tesla starke Unterschiede beobachtet wurden (Balla u. a., 2009). Einige Autoren vertreten die Meinung, dass *dynamic averaging*, also eine Mittelung der dynamischen Effekte, bei hohen Feldstärken nicht länger erhalten bleibt, nicht einmal bei sehr kleinen Gefäßen, was darauf hinausläuft, dass SE-EPI deutlich kleinere Cluster als GE-EPI zeigt, bzw. sogar verschwindet (Di Salle u. a., 2003; Norris, 2003). Allerdings zeigt SE-EPI bei beiden hier gemessenen Feldstärken zwar nur ein Drittel der Clustergröße, aber die gleiche Amplitude des BOLD-Signals im Aktivierungskern. Es scheint also weder der Fall zu sein, dass der BOLD-Kontrast mit SE-EPI bei hohen Feldstärken verschwindet, noch dass sich Untersuchungen mit SE und GE angleichen.

12.5.3. Das BOLD-Signal bei höherer Feldstärke

Eine weitere Erklärung für das Ausbleiben des weiteren Anstiegs des BOLD-Signals mit höherer Feldstärke kommt von einem theoretischen Modell, das Felder bis zu 16.4 Tesla abdeckt (Uludag u. a., 2009). In diesem Modell werden IV und EV Effekte in Abhängigkeit von Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen betrachtet. Es wird gezeigt, dass die Feldabhängigkeit EV Effekte in direkter Nähe von Kapillaren und Venen steigt, allerdings fällt sie in der Nähe von Arterien und Venolen für Feldstärken oberhalb 7.0 Tesla. Abhängig von der Gewebezusammensetzung, werden demnach ähnliche BOLD-Signale bei 7.0 Tesla und 11.7 Tesla erwartet, wie im Experiment gemessen.

Das numerische Modell des vaskulären Netzwerks von Fujita (Fujita, 2001) besagt ebenfalls, dass kein deutlicher Anstieg des BOLD-Signals zwischen 7.0 Tesla und 11.7 Tesla für SE-EPI zu erwarten ist, unabhängig vom Gefäßdurchmesser. Dies entspricht den gefundenen Ergebnissen. Für GE-EPI beschreibt das Modell einen feldabhängigen Anstieg für kleine Gefäßdurchmesser von $3 \mu\text{m}$, während große Gefäße keine Feldabhängigkeit für GE-EPI im relevanten Feldstärkebereich zeigen. Die Gefäßgrößen im Rattenhirn wurden experimentell und durch Monte Carlo Simulationen bei $5 \mu\text{m}$ und größer berichtet (Troprés, Grimault u. a., 2001; Troprés, Lamalle u. a., 2004), und liegen damit zwischen den Werten $3 \mu\text{m}$ und $8 \mu\text{m}$, den beiden Werten aus der Simulation von Troprés.

Daher kann in Einklang mit diesen Modellen ein Anstieg des BOLD-Signals durch GE-EPI innerhalb dieses Feldstärkebereiches nur durch höhere Auflösung erwartet

werden, die kleine Gefäße stärker gewichtet. Mit einer räumlichen Auflösung von $400 \cdot 400 \cdot 2000 \mu\text{m}^3$ sind die Voxel recht groß im Verhältnis zur Gefäßstruktur und haben daher eine starke Gewichtung zu größeren Gefäßen deutlich größer als $3 \mu\text{m}$. Dadurch lässt sich auch das Ausbleiben eines Anstiegs des BOLD-Signals durch GE-EPI, wie in den hier beschriebenen Daten erklären.

12.6. Zusammenfassung der Feldstärke-Diskussion

Tieruntersuchungen spielen eine wichtige Rolle bei MRT- und fMRT-Untersuchungen. Zukünftige Untersuchungen an Systemen zwischen 7 und 21 Tesla werden weiterhin wichtige Ergebnisse zum Verständnis des BOLD-Effektes und dessen Abhängigkeit von Feldstärke und Auflösung beitragen (Öz u. a., 2013). Die Aussage dieser Arbeit, dass weder statische noch dynamische Effekte einen Anstieg verzeichnen, wurde durch Budde und Yu explizit bestätigt (Budde u. a., 2014; Yu u. a., 2012).

Seit der Entdeckung des BOLD-Effektes durch Ogawa bei 4.0 Tesla und 7.0 Tesla in Ratten besteht die Ansicht, dass der BOLD-Effekt mit steigender Feldstärke ebenfalls steigen muss. Ogawa selbst beschrieb für große ($> 10 \mu\text{m}$) und kleine Gefäße ($< 10 \mu\text{m}$) einen Anstieg des BOLD-Kontrastes mit B_0^2 bzw. B_0 . Gati bestimmte den BOLD-Kontrast in Blutgefäßen und Gewebe bei den Feldstärken 0.5 Tesla, 1.5 Tesla und 4.0 Tesla, siehe Abbildung 4.6, links. Er stellte einen Anstieg für Gefäße fest, der stärker als linear war. Allerdings war der Anstieg im Gewebe um die Gefäße schwächer als linear (Gati u. a., 1997). Die Vergrößerung der Aktivierung bei den damaligen niedrigen Feldstärken ist auf neue Gewebe-Aktivierung zurückzuführen, das heißt, der BOLD-Effekt wandelt sich von einem Effekt, der anfangs nur die Veränderung in den Gefäßen beschrieb hin zu einem Effekt, der die Veränderung in der relevanten Zone der Aktivität beschreibt, nämlich im Gewebe um die Gefäße. Yacoub und Shmuel verglichen den BOLD-Kontrast bei Feldstärken von 4.0 und 7.0 Tesla, siehe Abbildung 4.6, rechts. Auch sie stellten eine zunehmende Größe der Aktivierung mit höherer Feldstärke fest. Sie bestimmten ebenfalls einen Anstieg im Gewebe, allerdings einen Abfall im Gefäßsystem. Dies führten sie auf extrem kurze T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten im Blut zurück (Yacoub, Shmuel, Pfeuffer u. a., 2001). In der Diskussion um das Verhalten des BOLD-Kontrastes bei höheren Feldstärken wurde nun zwischen einer intravaskulären Komponente und einer extravaskulären Komponente des BOLD-Kontrast unterschieden. Dazu kommt, dass Messungen mit SE- und GE-EPI gemacht werden können, es muss daher noch zwischen statischen und dynamischen Effekten unterschieden werden. Während SE-Sequenzen nur T_2 -Dephasierungen detektieren können, zeigen GE-Sequenzen die weitaus größeren T_2^* -Dephasierungen (Norris, 2003). Intravaskuläre Effekte bestimmen daher den BOLD-Kontrast bei niedrigen Feldstärken, während extravaskuläre Effekte den BOLD-Kontrast bei höheren Feldstärken bestimmen. Ein direkter Vergleich von IV und EV Effekten, gemessen mit SE-EPI und GE-EPI, ist meist nicht möglich, da die beiden Sequenzen mit unterschiedlichen Echozeiten gemessen werden.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass bei Aufnahmen mit niedriger Auflösung der

BOLD-Effekt von 7.0 Tesla zu 11.7 Tesla entgegen bisheriger allgemeiner Annahme ansteigt. Die Ergebnisse wurden diskutiert und stehen in Einklang mit aktuellen Erkenntnissen. Zudem wurde gezeigt, warum ursprünglich ein Anstieg erwartet wurde und warum dieser ausgeblieben ist. Im folgenden Kapitel wird untersucht, wie sich der BOLD-Kontrast bei höheren Auflösungen verhält.

13. Das BOLD-Signal und die räumliche Auflösung

Auflösung, Signalqualität und Kontrast von MRT- und fMRT-Untersuchungen werden mit steigender Feldstärke, besseren Spulen und aufwändigeren Sequenzen ständig verbessert. Mit der Quadratur-Oberflächenspule (QSC) und der Vierkanal-Oberflächenspule (4SC) sowie einer Feldstärke von 11.7 Tesla werden erstmals in diesem Labor detailliertere Strukturen in den BOLD-Aktivierungen detektiert und bewertet, die bis dahin nur als eine homogene Aktivierung zu erkennen waren (Abschnitt 13.2 und Abschnitt 13.3). Zudem kann aus der Gesamtbetrachtung verschiedener EPI-Aufnahmen gezeigt werden, dass der BOLD-Kontrast mit feinerer Auflösung ansteigt (Abschnitt 13.4).

13.1. Oberflächenspulen, Sequenzen und Artefakte

In dieser Arbeit werden unterschiedliche Oberflächenspulen und unterschiedliche Sequenzen eingesetzt, die teilweise deutliche Artefakte zeigen und so die Detektion des BOLD-Kontrastes beeinträchtigen können.

13.1.1. Oberflächenspulen

Die Daten aus den Kapiteln 9 und 10 zeigen, dass mit beiden Oberflächenspulen, siehe Abbildungen 10.1 und Abbildungen 10.2, sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Aufnahmen mit 2D-Auflösungen von $150\text{ }\mu\text{m}$ bis $250\text{ }\mu\text{m}$ mit der QSC zeigen Aktivierungen in S1FL, S2 und Thalamus, siehe Abbildung 10.11. Zusätzlich werden kortikale Schichten in S1FL beobachtet.

Aufnahmen mit 2D-Auflösungen von $75\text{ }\mu\text{m}$ mit der 4SC und paralleler Bildgebung zeigen darüber hinaus klare Strukturen in S1FL, S2 und im VPL des Thalamus, siehe Abbildung 10.22. Zusätzlich werden neben den kortikalen Schichten auch Säulen in S1FL beobachtet, siehe Abbildung 10.30. Nach dem Wissen des Autors handelt es sich hierbei um die höchste räumliche 2D-Auflösung in veröffentlichten BOLD-Messungen mit EPI an Ratten. Andere Untersuchungen kombinieren u. a. eine niedrigere räumliche 2D-Auflösung mit hoher zeitlicher Auflösung, wie z. B. $150 \cdot 150 \cdot 500\text{ }\mu\text{m}$ bei TR von 200 ms mit der EPI-Sequenz (Yu u. a., 2012). CBV-Messungen mit der FLASH-Sequenz werden dagegen mit deutlich höheren 2D-Auflösungen von z. B. $40 \cdot 40 \cdot 2000\text{ }\mu\text{m}$ aufgenommen (Keilholz u. a., 2006; Shih, Y. Chen u. a., 2013; Silva, Koretsky und Duyn, 2007; F. Zhao, P. Wang u. a., 2006).

Das hohe SNR der Oberflächenspulen, siehe Abbildung 10.2 und die Möglichkeit große Matrizen parallel aufzunehmen sind dabei der entscheidende Faktor zur reproduzierbaren Detektion von BOLD-Aktivierungen mit hohen Auflösungen. Es ist davon auszugehen, dass Oberflächenspulen mit mehr als vier Elementen Auflösung und SNR weiter steigern werden. Untersuchungen an Ratten sind derzeit aufgrund der geringen Größe der Spulen und der Verbreitung von präklinischen MRT-Systemen auf Vierkanal-Spulen beschränkt. Bei humanen Untersuchungen sind Mehrkanalsysteme mit 64 oder mehr Spulen dagegen schon Standard (Wiggins u. a., 2009).

13.1.2. Sequenzen und Parameter

SE-EPI- und GE-EPI-Sequenzen

Bei den Untersuchungen dieser Arbeit wurden die beiden Standard-EPI-Sequenzen verwendet. SE-EPI und GE-EPI zeigen dabei beide gute MRT-Aufnahmequalität, mit Ausnahme von SE-EPI bei $128 \cdot 128$ Matrizen und Beschleunigung $R = 2$, siehe Abbildung 10.14. Es ist durchaus möglich, dass diese SE-EPI-Sequenz in der Zukunft artefaktfreiere Aufnahmen liefern können. GE-EPI-Sequenzen zeigen wie erwartet einen höheren BOLD-Kontrast und größere Aktivierungen in S1FL und Thalamus, siehe Abbildung 10.9.

GE-EPI detektiert den stärksten BOLD-Kontrast dorsal in den äußeren laminaren kortikalen Schichten I-III, während SE-EPI den stärksten BOLD-Kontrast ventral in den inneren kortikalen Schichten IV und V detektiert, in Übereinstimmung mit (Silva, Koretsky und Duyn, 2007; Shih, Y. Chen u. a., 2013). Doch ist zu erkennen, dass bei SE-EPI-Aufnahmen die laminaren kortikalen Schichten II-III und V gleiche Intensitäten zeigen, siehe Abbildungen 10.28 und 10.29. Bei GE-EPI-Aufnahmen ist die Intensität in den äußersten kortikalen Schichten am stärksten, siehe Abbildungen 10.9 und 10.30. Die laminaren kortikalen Schichten werden in Abschnitt 13.2.1 tiefer diskutiert.

Es ist möglich, dass SE-EPI- und GE-EPI-Messungen mit BOLD-Kontrast auch weitere unterschiedliche anatomische und funktionelle Strukturen abbilden können, wie es auch bei Human-Messungen mit SE-EPI und GE-EPI bei 9.4 Tesla zu sehen ist (Duyn u. a., 2007; Budde u. a., 2014). Weitere Unterschiede im BOLD-Kontrast mit SE-EPI- und GE-EPI-Messungen werden in Abschnitt 13.4 in Bezug auf den Anstieg des BOLD-Kontrastes bei feineren Auflösungen diskutiert.

Neben SE-EPI und GE-EPI gibt es viele weitere Methoden der funktionellen MRT, wie z. B. diffusions-gewichtete fMRT (DfMRT). Diese Methode bietet den Vorteil eines schnelleren Anstiegs und Abfalls des Signals. Dabei wird vermutet, dass das Diffusionssignal stärker an die neuronale Aktivität gekoppelt ist als das BOLD-Signal über die hämodynamische Antwortfunktion. SE-EPI und GE-EPI haben jeweils gleiche Anstiegs- und Abfallzeiten, sind aber im Vergleich mit DfMRT deutlich verzögert (Aso u. a., 2014).

2D-Schichtdicken und 3D-Aufnahmen

Ein Problem sind die weiterhin sehr großen Schichtdicken von 1 mm, die 13 mal größer als die 2D-Auflösung von $75\ \mu\text{m}$ sind. Eine isotrope Auflösung mit gleichem SNR entspricht einem Voxel mit Kantenlänge von $180\ \mu\text{m}$, allerdings konnten in dieser Studie keine zufriedenstellenden Aufnahmen mit Schichtdicken $< 300\ \mu\text{m}$ oder mit 3D-EPI-Aufnahmen gemacht werden. Der aktuelle Standard isotroper Voxel sind derzeit ca. $350\ \mu\text{m}$ bei BOLD-Aufnahmen und $75\ \mu\text{m}$ bei anatomischen Aufnahmen (Duyn, 2012). Es wird häufig beschrieben, dass nicht genug Zeit und Signal zur Verfügung steht, um dünnere Schichten nutzen zu können. Allerdings wird das Signal genutzt, um hohe räumliche 2D-Auflösungen zu erzeugen, wie dies auch in diesen Studien der Fall ist. Als Argument für dicke Schichten kann geltend gemacht werden, dass sich die beobachteten Strukturen über die Schichtdicke nicht sonderlich ändern. Dies ist größtenteils bei den S1FL- und S2-Regionen der Fall. Bei der Detektion des BOLD-Kontrastes in Thalamus-Regionen sind die Schichtdicken dagegen der entscheidende Faktor, warum die Regionen nicht genauer zugeordnet werden können. Es ist davon auszugehen, dass sich die Sequenzen weiter verbessern, so dass sowohl mit dünnen Schichten $\ll 300\ \mu\text{m}$, als auch mit 3D-EPI-Aufnahmen, die nur einen Teil des Gehirns oder sogar das gesamte Gehirn aufnehmen, BOLD-Aufnahmen gemacht werden können. 3D-Aufnahmen oder nahezu isotrope Voxel sind bei Untersuchungen wie diesen zu empfehlen, sobald sie in der Lage sind, die zu untersuchenden Objekte aufzulösen. Segmentierte 3D-EPI-Techniken haben das Potential zeitliches SNR und BOLD-Sensitivität zu verbessern, benötigen aber noch viel manuellen Eingriff und Korrekturen und sind daher noch nicht einsatzbereit (Jorge u. a., 2013; Afacan u. a., 2012).

In humanen fMRT-Untersuchungen werden dagegen größtenteils isotrope Voxel mit 1 mm Kantenlänge bei anatomischen Messungen und 2–4 mm in EPI-Aufnahmen aufgenommen. Neueste Human-Studien bei 7.0 und 9.4 Tesla zeigen eine anatomische Auflösung von 0.5 mm und fMRT mit SE-EPI und GE-EPI bei einer Kantenlänge von 1 mm (Duyn, 2012; Budde u. a., 2014).

Gaussfilter und Co-Registrierung

Es ist möglich, mit einem Gaussfilter bei hoher Auflösung eine Art Detailstufe einzustellen und so Strukturen zu erkennen, siehe Abbildungen 10.15 und 10.16. Auf diese Weise können mit GE-EPI kortikale Schichten, kortikale Säulen und eine detaillierte Thalamus-Struktur erkannt werden, die ohne Gaussfilter durch Modifikation des BOLD-Algorithmuses nicht möglich waren, vgl. dazu Abbildungen 10.13 und 10.15. Eine ähnliche Methode ist die von Budde, der die Anzahl der aktivierten Pixel bei GE-EPI durch deutlich höhere statistische Schwellenwerte auf die Anzahl bei SE-EPI normiert und so vergleichbare Aufnahmen erhält (Budde u. a., 2014). Wobei SE-EPI weiterhin mehr die Mikrovaskulatur gewichtet und GE-EPI mehr Venen darstellt.

Bei sehr hohen Auflösungen wurde das Cluster dünner und teilte sich, daher konnte der Clusteralgorithmus keine zusammenhängenden Cluster mehr detektieren, vgl.

dazu Abbildungen 10.11 und 10.15. Die Aktivierung wurden mit einem Gaussfilter verschmiert und es bildeten sich neue aktivierte Pixel, so dass der Clusteralgorithmus wieder zusammenhängende Cluster findet.

Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen und zeigen keine Anzeichen von falsch zusammengefügt oder künstlich erzeugten Aktivierungen.

Die BOLD-Aktivierungen wurden in dieser Studie nicht auf anatomische Aufnahmen projiziert, aus Zeitgründen und weil für die Co-Registrierung ein digitaler 3D-Atlas nötig wäre. Die Projektion auf anatomische Aufnahmen ist aber auf jeden Fall zu empfehlen, wenn komplexe Ansichten oder Zusammenhänge mehrerer Regionen vereinfacht und übersichtlich dargestellt werden sollen. In diesem Fall wurde darauf verzichtet, da der Atlas keine Informationen zu den kortikalen Schichten der S1FL-Region beinhaltet und die Thalamus-Regionen VPL, VL und VPM innerhalb der dicken MRT-Aufnahme von 2 mm sich stark verändern. Eine vollständige Co-Registrierung aller Daten ist zudem dann notwendig, wenn mehrere Datensätze (z. B. DTI, DSI und fMRI) kombiniert werden sollen.

Artefakte

Artefakte können durch eine geeignete Wahl der Parameter reduziert werden, wie z. B. durch hohe Auflösung, dünne Schichten, hohe Bandbreite, hohe Beschleunigung und kurze Echoauslese. Zudem ist davon auszugehen, dass die Artefakte mit jeder Softwareversion weiter reduziert werden können, wie es auch mit EPI-Aufnahmen in der Vergangenheit zu sehen war (Buur u. a., 2009). Typische GRAPPA-Artefakte entstanden an den äußeren Enden und in der zentralen Schicht von mehrschichtigen EPI-Aufnahmen mit Beschleunigungsfaktor, siehe Abbildung 10.3. Daher wurde die Oberflächenspule verschoben, so dass die mittlere Schicht nicht die Aufnahme der S1FL- oder VPL-Region beeinflusste. Nyquist ($N/2$)-Rauschen wurden in diesen Aufnahmen nicht registriert. Verzerrungen aufgrund von T_2^* sind nur um die Ohrkanäle zu erkennen und wirken sich nicht auf die Regionen mit BOLD-Kontrast aus. Artefakte konnten durch eine Anpassung der Aufnahmebandbreite, siehe Abbildung 10.4 und durch Beschleunigungsfaktoren, siehe Abbildung 10.12 stark reduziert werden und anhand von FLASH-Aufnahmen quantifiziert werden, siehe Abbildung 10.5. Weitere wichtige Faktoren sind zeitliches Rauschen und Flussartefakte, welche hier allerdings nicht untersucht wurden. Im Laufe der Untersuchung wurde kein Anstieg der Artefakte erkannt, was auch nicht zu erwarten war, da mit jeder EPI-Messung neue GRAPPA-Referenzwerte genommen wurden.

Die meisten hier zu beobachtenden Artefakte sind daher auf Phaseninkonsistenzen und Suszeptibilitätsartefakte zurückzuführen. Es gibt Anzeichen, dass fMRT-Untersuchungen mit und ohne starken Einfluss von physiologischem Rauschen mehr von der parallelen Bildgebung profitieren als anatomische Messungen, da bei gleicher räumlicher Auflösung die zeitliche Auflösung gesteigert werden kann (Triantafyllou u. a., 2011; Afacan u. a., 2012). Artefakte von Bewegungen, Vibration oder Ungenauigkeiten bzw. Nichtlinearität in B_0 bzw. B_1 wurden nicht beobachtet, nachdem zu Beginn eine Shimheizung installiert wurde, siehe Aufnahmen vor Installation der

Shimheizung in Abbildung 10.6. Allerdings wurden auch keine detaillierten Untersuchungen zur Bestimmung oder Unterdrückung dieser Artefakte durchgeführt.

13.2. Kortex-Aktivierungen in S1FL

BOLD-Untersuchungen durch Vorderpfotenstimulation sind eine robuste und bewährte Methode. Die Aktivierung reicht dabei sowohl bei SE-EPI wie auch bei GE-EPI an die äußersten Pixel des Gehirns zum Übergang an den Schädelknochen heran. Die Größe, Form und der Kontrast der Aktivierung hängt dabei stark von den verwendeten Parametern, wie Sequenz, Auflösung und Beschleunigung ab. Der BOLD-Kontrast im S1FL zeigt über eine große Fläche eine hohe BOLD-Aktivierung und ist zudem nahe an der Oberfläche liegend sehr gut detektierbar. Die S1FL-Aktivierung konnte in allen Untersuchungen gefunden werden.

Die S1FL-Region der Vorderpfotenstimulation ist dabei kleiner als die S1BF-Region der Vibrissenstimulation (Barthaar), siehe Abbildung 10.7 oben. Es gab in den letzten Jahren doppelt so viele Veröffentlichungen zur Vibrissenstimulation im Vergleich zur Vorderpfotenstimulation (Quelle: pubmed 2009-2014). Die Untersuchung beider Regionen und die Kombination der Erkenntnisse ist wichtig und wird mit dieser Arbeit hoffentlich ein Stück weiter vorangebracht. Bei Vorderpfotenstimulation wird teilweise auch Aktivierung in S1DZ (dysgranuläre Region) beobachtet, siehe Abbildung 10.23. Die beiden Regionen S1DZ und S1BF wurden u.a. in α -Chloralose anästhesierten Ratten gefunden (Lu u. a., 2010; Keilholz u. a., 2006). In diesem Zusammenhang wurde auch über Aktivierung in VL und VPL berichtet. Es ist allerdings unklar, ob die Aktivierung tatsächlich in S1DZ und S1BF stattfindet. Es ist davon auszugehen, dass in jenen Fällen die Regionen zumindest teilweise falsch zugeordnet werden, u. a. durch zu dicke Schichten oder durch ein falsches Überlagern der Atlas-Informationen auf die fMRT-Daten. Eine weitere Möglichkeit sind Fehler in der Auswertung, z. B. ein zu starkes Glätten von Rohdaten, Artefakte durch zu lange Echozeiten oder Fehler im Studiendesign, z. B. durch unbeabsichtigte reale Vibrissenstimulation durch Luftzug oder Vibration. Rein physiologisch lässt sich jedenfalls schwer argumentieren, warum bei einem gesunden Tier Aktivierung in S1BF durch Vorderpfotenstimulation auftreten sollte, wobei der entgegengesetzte Fall deutlich seltener auftritt. Untersuchung der Vorderpfotenstimulation eignen sich besonders gut bei Schlaganfall, da hier effektiv eine große Region aktiviert wird (Po u. a., 2012; Ramos-Cabrera u. a., 2005; Weber, Ramos-Cabrera, Justicia u. a., 2008; Soria u. a., 2008).

Untersuchungen mit sehr kurzen Stimulationspulsen (Hirano u. a., 2011) zeigen, dass eine einzelne Stimulation nur einen kleinen, nicht exakt definierten Bereich im S1FL aktiviert. Die Summe vieler Pulse aktiviert die gesamte S1FL-Region homogen, wobei zentrale Bereiche minimal bevorzugt werden. Der Zusammenhang des BOLD-Kontrastes mit der Auflösung u. a. durch Partialvolume-Effekte wird in Abschnitt 13.4 diskutiert. Form und Größe der Aktivierung werden in Abschnitt 13.2.1 diskutiert.

13.2.1. Laminare kortikale Schichten und kortikale Säulen

Zu Untersuchungen der Substrukturen im Kortex bietet sich bei der Ratte die Stimulation der Vorderpfoten an, da es dazu gut dokumentierte und stabile Aktivierungsprotokolle gibt und die Aktivierungen sich gut detektieren lassen. Die aktivierte Region der Vorderpfote, genauer gesagt des gesamten Vorderarmes, ist die S1FL-Region. Sie befindet sich direkt unter dem Schädelknochen und kann mit einer Oberflächenspule, die horizontal auf dem Rattenkopf aufliegt, sehr gut detektiert werden. Beim Menschen weist der Kortex anatomische laminare und kolumnare Strukturen auf, die in anatomischen MRT-Aufnahmen bei den niedrigen Feldstärken der Human-Scanner nur einen geringen Kontrast zeigen und daher schwer zu differenzieren sind (Yacoub, Harel u. a., 2008; Polimeni u. a., 2010).

Für Studien von kortikalen Schichten und Säulen ist es ebenfalls von Vorteil, wenn ganze Regionen gleichmäßig aktiviert werden. In den S1FL-Aktivierungen konnten laminare Strukturen gefunden werden, siehe Abbildungen 10.28 und 10.30. Der Kortex des Menschen weist ebenfalls ein fein gegliedertes System an Substrukturen für unterschiedliche Körperregionen auf. Bei der Ratte ist dieses System weitaus weniger stark ausgeprägt und auch weniger bekannt. Die Dicke der kortikalen Schicht IV in der S1FL-Region ist ca. 250 μm . Die Verhältnisse der kortikalen Schichten I, II-III, IV, V und VI sind 12%, 20%, 14%, 18% und 36%, gesamt 1.3 mm, (J. J. Sun u. a., 2006). Dabei wurden laminare kortikale Schichten von verschiedenen Gruppen im Tier (Yacoub, Duong u. a., 2003; T. Kim und S. G. Kim, 2010) und im Menschen gefunden (Koopmans u. a., 2011; Olman u. a., 2012; Polimeni u. a., 2010; Zimmermann u. a., 2011).

Laminare Strukturen können auf ultra-hochaufgelösten anatomischen Aufnahmen bei hohen Feldstärken detektiert werden, da sie eine unterschiedliche Myelinstruktur aufweisen, siehe Abbildung 10.29. So konnte z. B. durch MRT bei 9.4 Tesla Amyloidbelag, eine Gewebsentartung in transgenen Alzheimer-Mäusen direkt detektiert werden (Jack u. a., 2005). Des Weiteren konnten diese Strukturen auch unter Einsatz des T_1 -Kontrastmittels Mangan, das als Calciumanalog an der Aktivierung von Nervenzellen beteiligt ist, nachgewiesen werden (Soria u. a., 2008).

Laminare Strukturen konnten von Silva und Koretsky durch ROIs in den laminaren kortikalen Schichten I-III, IV-V und VI im BOLD-Kontrast und in der Reaktionszeit gemessen werden (Silva und Koretsky, 2002; Hirano u. a., 2011), wobei die Grenzen zwischen den kortikalen Schichten sowie Zeit- und Amplitudendarstellung des BOLD-Kontrastes nicht direkt zu erkennen sind. Dabei zeigen die kortikalen Schichten I-III mit GE-EPI den stärksten Kontrast, die kortikale Schicht VI den schwächsten (Silva und Koretsky, 2002; Hirano u. a., 2011). Den unterschiedlichen kortikalen Schichten werden verschiedene Aufgaben zugesprochen, vom Thalamus gelangen Stimulationen zuerst in die kortikalen Schichten IV-V und werden anschließend in den kortikalen Schichten I-III und VI weiterverarbeitet.

Die Blutversorgung verläuft senkrecht zu den kortikalen Schichten. Arterien verlaufen kaudal an der Oberfläche des Gehirns senkrecht durch die kortikalen Schichten und versorgen so das Gehirn mit oxygeniertem Blut. Die Venen verlaufen horizon-

tal lateral durch die kortikalen Schichten, sammeln sich unterhalb der Schädeldecke und bündeln sich im Superior Sigittal Sinus, der zwischen den Hemisphären dorsal verläuft. Allein aufgrund der Struktur der Blutgefäße ist es daher möglich, kolumnare kortikale Strukturen zu erkennen, die möglicherweise nur rein anatomischer und nicht neuronaler Natur sind, siehe Abbildung 10.30. Große kolumnare Regionen unterscheiden bei der Ratte z. B. die Vorderhand von der Hinterhand und den Vibrissen. Zudem ist es möglich, die Vorderhand in Oberarm, Unterarm, Handgelenk oder Finger, evtl. auch in einzelne Finger oder Fingerteile zu unterteilen, siehe Abbildung 10.17 (Hettinger u. a., 2011; Weng u. a., 2011; Kuehn u. a., 2014). Dies ist bei VPL bereits gezeigt, siehe Abbildung 10.26 (Francis u. a., 2008). Dabei ist es wahrscheinlich, dass die Finger einen weitaus größeren Bereich einnehmen als der gesamte Arm.

Yu findet kortikale Säulen bei 11.7 Tesla mit GE-EPI mit einer Auflösung von $150 \cdot 150 \cdot 500 \mu\text{m}$, indem Blutgefäße mit einem Durchmesser von $50 \mu\text{m}$ bis $100 \mu\text{m}$ und einem Abstand von $300 \mu\text{m}$ bis $500 \mu\text{m}$ beobachtet werden. Durch die Trennung von Gefäßen und Gewebe kann der BOLD-Kontrast an beiden unterschiedlich untersucht werden (Yu u. a., 2012). Die Aufnahmen zeigen einen deutlich stärkeren BOLD-Kontrast für Blutgefäße als für Gewebe. Ein Wechsel auf SE-EPI würde die Gefäße unterdrücken und Gewebe stärker gewichten (Yu u. a., 2012). Gefäße und Gewebe kann auch durch die Anstiegszeit getrennt werden. Horizontale Aufnahmen, siehe Abbildung 10.31 bestätigen die Darstellung von Säulen durch Blutgefäße, siehe Abbildung 10.30. Aufnahmen der hier vorgelegten Arbeit zeigen ebenfalls horizontale Aufnahmen mit schneidenden Blutgefäßen, allerdings nicht so viele, da die Schichten dicker sind und die Gefäße nicht senkrecht durch die Schichten der MRT-Aufnahmen laufen. Kortikale Säulen in Mensch und Tier wurden durch mehrere Gruppen gefunden und diskutiert (Zimmermann u. a., 2011; Yacoub, Shmuel, N. Logothetis u. a., 2007; Yacoub, Harel u. a., 2008; Menon u. a., 1997; F. Zhao, P. Wang u. a., 2006; P. Sun u. a., 2007; Fukuda u. a., 2006). Kortikale Säulen konnten zudem mit CBV-gewichteter FLASH detektiert werden (Shih, Y. Chen u. a., 2013). Durch Untersuchungen an Säulen wurde so z. B. gemessen, dass der zerebrale Blutfluss (CBF) durch die Kapillaren kontrolliert wird (Duong, D. S. Kim u. a., 2001).

13.2.2. S2-Aktivierung

Während S1FL-Aktivierungen leicht zu erzielen und in der Literatur häufig zu finden sind, sind S2-Aktivierungen sehr selten, siehe Abbildungen 10.8, 10.10, 10.18 und 10.19 rechts. S2 spielt eine wichtige Rolle beim Schlaganfall-Modell, da es Funktionen der geschädigten S1FL-Region übernehmen kann (Sweetnam und Brown, 2013; Soria u. a., 2008). Zudem gibt es Anzeichen, dass S2-Regionen bei der Schmerzregulierung eine entscheidende Rolle spielen (He u. a., 2012).

Während die S1-Region in mehrere Subregionen, wie S1BF (Vibrissen), S1FL (Vorderpfote), S1HL (Hinterpfote), etc. geteilt werden kann, ist über die S2-Region bisher wenig bekannt. Da die Tiere nur sediert und nicht betäubt sind, besteht die Möglichkeit einer S2-Aktivierung, die neurologisch mehr mit einer Entscheidungs-

findung des Tieres zusammenhängt, als mit einer reinen elektrischen Vorderpfotenstimulation. Aus diesem Grund wurde die S2-Region hier nicht weiter untersucht. Es bleibt aber festzustellen, dass bei den hier beschriebenen Auflösungen eine detailliertere Untersuchung der S2-Region mit fMRT möglich ist.

13.3. Thalamus-Aktivierung in VPL

Thalamus-Aktivierung wird mit der QSC, siehe Abbildungen 10.8 und 10.21 und 4SC, siehe Abbildung 10.22 detektiert und in aufeinander folgenden Messungen wiederholt gemessen. Wie bei der S1FL-Aktivierung, zeigt sich ein stabiles, reproduzierbares BOLD-Signal. Bei niedriger Auflösung und mit GE-EPI ist es allerdings ohne erkennbare Struktur. Bei niedriger Auflösung und mit SE-EPI liegt es knapp unter der Detektionsgrenze, siehe Abbildung 10.20.

Größe und Reproduzierbarkeit der BOLD-Aktivierung bei einer Auflösung von 75 μm eignen sich dagegen, um die Region VPL (ventral posterolateral thalamic nucleus) im Thalamus zu identifizieren, siehe Abbildung 10.25. Die bekannte neuronale Verbindung von VPL und S1FL wird durch zahlreiche fMRT-Untersuchungen beschrieben (P. Yang u. a., 2013; Y. B. Kim u. a., 2012; Francis u. a., 2008; Silva und Koretsky, 2002; He u. a., 2012).

Die Aktivierung befindet sich zudem ausschließlich im unteren Viertel der VPL-Region. Elektrophysiologische Messungen zeigen, dass dieser Bereich die Repräsentation der Vorderpfote ist, siehe Abbildung 10.26 (Francis u. a., 2008).

Die Aktivierung zeichnet sich durch eine Nierenform mit zwei Spitzen aus, siehe Abbildung 10.24 wobei die seitliche Spitze an der Grenze zwischen VPM (ventral posteromedial thalamic nucleus) und VPL verläuft. VPM-Aktivierung in fMRT-Aufnahmen wurde durch Vibrissenstimulation ebenfalls beschrieben (P. Yang u. a., 2013; Francis u. a., 2008; Silva und Koretsky, 2002; Wehrl u. a., 2014). Es ist daher nicht davon auszugehen, dass in diesen Studien mit Vorderpfotenstimulation VPM aktiviert wurde. Vielmehr kann durch die beobachtete Grenze zwischen VPL und VPM die Co-Registrierung zwischen GE-EPI-Aufnahmen und den Karten des Atlas bestätigt werden.

Die untere Spitze der Aktivierung ragt dabei scheinbar in die Regionen RT (reticular thalamic nucleus), IC (internal capsule) und MGP (medial globus pallidus) hinein, die aufgrund der großen Schichtdicke nicht eindeutig identifiziert werden können. Abbildung 10.26 zeigt dagegen deutlich, dass sich die Form der Aktivierung aus der dicken Schicht der MRT-Aufnahme zusammensetzt. Die VPL-Regionen der Koordinaten Interaural 6.20 mm und 6.44 mm tragen durch die unterste Spitze und das untere Drittel zur Aktivierung bei. Die VPL-Regionen der Koordinaten Interaural 6.70 mm und 6.88 mm tragen durch den mittleren und den oberen Bereich zur Aktivierung bei. Die sichtbare Aktivierung ist somit das Ergebnis einer Überlagerung von Schichten der VPL-Region, die sich innerhalb der 1 mm dicken MRT-Aufnahme geometrisch verschiebt und verändert. Dabei ist zu beachten, dass die Aktivierung nur einen Teil, ca. 15 % bis 20 % des VPL bedeckt.

Der Globus Pallidus ist neben dem Striatum am Kreislauf-Modell von frontalem Kortex und Thalamus beteiligt (M. S. Gazzaniga, 2009) und wurde in MEMRI-Untersuchungen des Calcium-Analogons Mangan mit Vorderpfotenstimulation gefunden (Soria u. a., 2008; Tucciarone u. a., 2009). Die Regionen VL (ventrolateral thalamic nucleus) und VPL wurden in weiteren Studien zur Vorderpfotenstimulation in α -Chloralose anästhesierten Ratten gefunden (Lu u. a., 2010). Ein direkter Zusammenhang von VL und VPL mit S1FL wurde durch elektrische Stimulation des VPM/VPL (P. Yang u. a., 2013) und durch DSI (Y. B. Kim u. a., 2012) gezeigt. Aktivierung im VL wurde in dieser Arbeit nicht beobachtet, Aktivierung im Striatum (Shih, Wey u. a., 2011) wurde ebenfalls nicht gefunden.

VPL kann in fünf weitere Regionen unterteilt werden (Körper, Hinterpfote, Finger der Hinterpfote, Vorderpfote und Finger der Vorderpfote). In den beschriebenen Ergebnisse liegt das Intensitätsmaximum dabei am ventralen Rand der VPL-Region, siehe Abbildung 10.26. Dieser Bereich ist Teil des Pfadweges bzw. der Nervenbahnen zu den Fingern und Ballen (Francis u. a., 2008). Die einzelnen Finger als auch die Ballen sind dabei chronologisch angeordnet, wie die Vibrissen im S1BF. Thalamus-Aktivierung wurde bereits durch mehrere Gruppen veröffentlicht, siehe z. B. Abbildung 10.27 (Schulz u. a., 2012). Dem Autor ist allerdings nicht bekannt, dass die VPL-Region bisher durch BOLD-Aufnahmen so präzise dargestellt und somatotopisch zugeordnet werden konnte.

Es zeigt sich hiermit eindeutig, dass fMRT in der Lage ist, Finger und Ballen im VPL aufzulösen und zu identifizieren. Hochaufgelöste anatomische Aufnahmen sowie horizontale und sagittale fMRT-Aufnahmen können helfen, weitere Regionen zu identifizieren.

13.4. Anstieg des BOLD-Kontrastes mit höherer Auflösung

Es wurde gezeigt, dass der BOLD-Kontrast mit steigender Auflösung ansteigt, siehe Abbildung 10.32. Details der SE-EPI- und GE-EPI-Aufnahmen sind in Tabelle 10.6 zu finden. Der Anstieg des BOLD-Kontrastes von $AVG=1.8$ (0.12 mm^3) zu $AVG=3.6$ (0.02 mm^3) entspricht einem Faktor 2 bei sechsfach kleinerem Voxel.

Der BOLD-Kontrast des *SE-Feldvergleiches* bei $400 \mu\text{m}$ (0.32 mm^3) mit Schwellenwert $> 1\%$ bestätigt die Werte und Kurven für SE-EPI, $MIN=1.1$, $AVG=1.7$ und $MAX=2.8$. Der BOLD-Kontrast des *GE-SE-Feldvergleiches* dieser Werte ist außerhalb der Graphik, bestätigt aber ebenfalls die Form der Kurve im hintersten Abschnitt, $MIN = 1.1 \cdot 0.8 = 0.9$, $AVG = 1.7 \cdot 1.0 = 1.7$ und $MAX = 2.8 \cdot 1.4 = 3.9$. Es zeigt sich somit, dass das höhere SNR der höheren Feldstärke erfolgreich in eine bessere Auflösung mit deutlich steigendem BOLD-Kontrast investiert werden kann. Es ist aber fraglich, inwieweit die Feldstärke am steigenden BOLD-Kontrast beteiligt ist und inwieweit bessere Spulen und Sequenzen zu Aufnahmen mit höherer Auflösung und steigendem BOLD-Kontrast beitragen können. Der Anstieg des BOLD-Kontrastes ist größtenteils auf Partialvolumen-Effekte zurückzuführen. Da in diesem Fall bei niedrigen Auflösungen das aktivierte Cluster in der S1FL-Region

bereits vollständig detektiert ist (im Gegensatz zu z. B. der VPL-Aktivierung) kann mit einer höheren Auflösung zwischen Subregionen sehr hoher und niedriger BOLD-Aktivierungen unterschieden werden, die zuvor in einem größeren Voxel vereint waren. Durch die gesteigerte Auflösung fällt auch das SNR pro Voxel, damit die Nachweisgrenze für BOLD-Aktivierungen und somit steigt MIN. Fallen nun einige Voxel unter die Nachweisgrenze, werden weniger Voxel detektiert, die BOLD-Kontraste der verbleibenden zeigen aber automatisch erhöhtes MAX und somit auch AVG.

13.5. Grenzen und Ausblick

Weitere fMRT-Methoden

Neben BOLD existieren noch weitere Methoden, die Blutfluss, Blutvolumen und Aktivierung messen. Weitere nicht-invasive fMRT-Methoden wurden entwickelt, um die Nachteile von BOLD-Untersuchungen zu beseitigen. Messungen von Blutfluss (CBF) und Blutvolumen (CBV), die beide auf der Gefäßreaktion beruhen, zeigen bessere Sensitivität für lokale funktionelle Aktivierung des Kapillarbettes oder Änderung des Blutvolumens. Im Gegensatz zu BOLD haben beide eine kürzere Reaktionszeit von ungefähr einer Sekunde, die von der Flusszeit des Blutes von der arteriellen Seite zur venösen Seite der Kapillaren her stammt. Die CBV-Methode mit Injektion von superparamagnetischen Eisenoxid-Molekülen ist nur bei Tieren eine Möglichkeit (F. Zhao, P. Wang u. a., 2006; Harel u. a., 2006; Smirnakis u. a., 2007).

Mittels DTI wurde gezeigt, dass MRT-Signale unter Verwendung von starken Feldgradienten, ähnlich wie in einem Diffusionsexperiment, ebenfalls neuronale Aktivierung zeigen und Signaländerungen gute räumliche Spezifizierungen zeigen (Le Bihan u. a., 2006). Bei dieser Reaktion scheint es sich um eine Änderung der detektierbaren Diffusionskonstanten von Wasser in Gewebe zu handeln. Das kann z. B. als Schwellen des Zellkörpers durch induzierte neuronale Aktivierung interpretiert werden.

Viele Experimente versuchten ehrgeizig elektromagnetische Ereignisse, erzeugt durch neuronale Aktivierung, direkt mit MRT zu detektieren. Solche direkten Messungen von induziertem Strom, hervorgerufen durch kleinste magnetische Felder oder Bewegung von Eisenatomen, würden die Grundlage für Studien an neuronalen Ereignissen mit hoher örtlicher und zeitlicher Auflösung bilden. Zukünftige Studien zu diesem Thema müssen aber vorher noch den jeweiligen Mechanismus der Signaländerung dieses Effektes ermitteln.

Ruhezustand-fMRT (resting-state fMRI)

Seit einiger Zeit werden erfolgreich funktionelle MRT-Untersuchungen ohne äußere Stimulation aufgenommen und ausgewertet, um die Ruhephase des Gehirns zu untersuchen. Dabei werden MRT-Zeitreihendaten nach sich örtlich oder zeitlich wiederholenden Mustern oder voneinander abhängigen Regionen analysiert. So wurden Oszillationen in niedrigen Frequenzen (0.1 Hz), weit unterhalb der Atemfrequenz (Mensch: 0.2 – 0.5 Hz, Ratte: 1 – 2 Hz) gefunden. Diese Oszillationen scheinen von

Gefäßbewegungen zu stammen, die zudem in optischer Bildgebung in-vivo beobachtet wurden. Jede vaskuläre Regulierung kann zu Veränderungen in CBF führen. In diesem Fall steht die Regulierung nicht für die lokale neuronale Aktivität, sondern für Signale an das vaskuläre System von abgelegenen Regionen. Dennoch konnte die Konnektivität zwischen funktionell verbundenen Regionen durch Korrelationen zwischen jenen Oszillationen in MRT-Daten im Ruhezustand gezeigt werden (Biswal u. a., 1995). Zudem wurden langsame Modulationen in der Frequenzverteilung neuronaler Oszillationen im Gamma-Bereich festgestellt, solche Modulationen können Veränderungen im niederenergetischen Frequenzband des BOLD-Signals hervorrufen (Leopold et al 2003). Langsame Oszillationen im Energiespektrum können weite Koordinationen im funktionellen Netzwerk widerspiegeln. Die Analyse spontaner Fluktuationen im Ruhezustands-fMRT-Signal konnten eine funktionelle Konnektivität verschiedener funktioneller Netzwerke ausmachen (Kalthoff, Seehafer u. a., 2011; Kalthoff, Po u. a., 2013). Simultane Messungen von fMRT und EEG zeigten eine elektrophysiologische Korrelation mit spontaner fMRT-Aktivierung. Andererseits wird auch häufig beobachtet, dass langsame fMRT-Oszillationen stimulus-induzierte Signalaktivierung ohne gegenseitige Beeinflussung überlagern (Fox and Raichle 2007).

Aktivierungskarten und funktionelle Netzwerke

Die Nutzung von nicht-invasiven Bildgebungsmethoden in den Neurowissenschaften ist allgemein akzeptiert als ein Ansatz zur Aufklärung der neuronalen Basis vieler verschiedener sensorischer, motorischer und mentaler Prozesse. fMRT-Untersuchungen über Gehirnfunktionen untersuchen mentale Prozesse, Sprache und das Erkennen von Gegenständen, aber auch physiologische Phänomene wie Emotionen, bis hin zu sozialem Verhalten, dem Treffen von Entscheidungen und der grundlegenden Frage nach dem menschlichen Verstand. Ein großer Anteil am Erfolg von Aktivierungsstudien mit BOLD-Kontrast geht auf die Entwicklung dafür geeigneter statistischer Datenauswertung zurück (K. J. Friston, 1994). Diese gewährt einen einfachen Zugang zur Methodologie trotz der Tatsache, dass das fMRT-Signal relativ schwach gegenüber möglichen Rauschquellen ist. Erstellte Karten des BOLD-Signals eines Patienten zeigen für jeden Voxel mit welcher Signifikanz angenommen werden kann, dass eine Aktivierung stattgefunden hat. In Gruppenstudien, meist Human-Studien, repräsentieren diese erstellten Karten funktioneller Aktivierung einen Durchschnitt über die ausgewählten Patienten. Häufig werden Vergleiche mit leicht unterschiedlichen, aber sorgfältig ausgewählten Paradigmen oder Patientengruppen gemacht, um mit Hilfe der Statistik Aussagen über spezifische Funktionen, Unterschiede oder Fragestellungen beantworten zu können. In solchen Vergleichen werden meist kleine und seltene Aktivierungen nicht berücksichtigt, um statisch signifikante Aussagen über Differenzen in Aktivierungen treffen zu können. Es ist aber wichtig, die funktionelle Aufteilung einzelner aktivierter Regionen zu kennen, um verteilte Netzwerke im Gehirn zu verstehen. Viele funktionelle Regionen reagieren auf unterschiedliche Reize/Eingaben, die teilweise gleiche Bedeutung haben. Ohne die Kenntnis funktioneller Aufteilung und der lokalen funktionellen Architektur

kann die Arbeitsweise bzw. Funktion des Netzwerkes nur oberflächlich verstanden werden. Mit nicht-invasiver Bildgebung kann die Funktion und Aufteilung einzelner Gehirnareale nur indirekt bestimmt werden, da der wirkliche Reiz und das Aktionspotential (also Eingabe und Antwort) von funktionellen Einheiten nicht gemessen werden kann. Der einzige Kontrollmechanismus für Aktivierung sind externe oder interne Stimuli des Patienten, wobei nicht klar ist, welcher Anteil vom originalen Stimulus tatsächlich ankommt oder verarbeitet wird und wie die Verarbeitung in einzelnen Regionen abläuft. Bis zum Verständnis der lokalen Informationsweiterleitung und -verarbeitung können nur Rückschlüsse auf die Verarbeitung des Gehirns durch geschickte Manipulation des Stimulus gezogen werden.

14. Zusammenfassung

Das BOLD-Signal und die magnetische Feldstärke

Bei niedrigen Feldstärken bis 7.0 Tesla steigt die Intensität und die Clustergröße der Aktivierung in BOLD-Aufnahmen mit zunehmender Feldstärke stark an. Dies wurde in der Literatur in breiter Form beschrieben und von der Mehrheit der Autoren auch für höhere Felder erwartet. In dieser Arbeit wurde durch mehrere Studien und unterschiedliche Auswerteverfahren beschrieben, dass dieser Anstieg bei 11.7 Tesla deutlich geringer als erwartet bzw. nicht mehr vorhanden ist. Es wurde ebenfalls beschrieben, dass SE-EPI, das sensitiv auf dynamische BOLD-Effekte ist, keinen eindeutigen Anstieg von 7.0 Tesla auf 11.7 Tesla detektieren konnte. Ergebnisse mit GE-EPI, das sensitiv auf dynamische und statische BOLD-Effekte ist und daher größere und intensivere Aktivierungen detektiert, zeigt bei beiden Feldstärken ein konstantes Verhältnis zu den Ergebnissen mit SE-EPI. Daraus folgt, dass auch GE-EPI keinen Anstieg des BOLD-Signals bzw. des BOLD-Kontrastes bei diesen beiden Feldstärken detektieren kann. Bei diesen Studien zeigte sich zudem, dass der BOLD-Kontrast in Ratten starken Schwankungen unterliegt und somit eine große Anforderung an Experimentator und Studiendesign stellt.

Die unerwartete Sättigung des BOLD-Kontrastes mit steigender Feldstärke wurde anhand der hier beschriebenen Untersuchungen erstmals experimentell beobachtet und diskutiert. Dabei zeigt die aktuelle Theorie des BOLD-Effektes auf, dass das BOLD-Signal bei 11.7 Tesla aufgrund steigender Suszeptibilitätsgradienten durch extravaskuläre Effekte dominiert wird, die bis 7 Tesla größtenteils ansteigen, ab 7 Tesla allerdings konstant sind bzw. sogar teilweise fallen. Intravaskuläre Effekte, die bei niedrigen Feldstärke dominieren, spielen hier fast keine Rolle mehr, da sie stark von kürzer werdenden T_2 -Relaxationszeiten abhängen.

FMRT-Untersuchungen mit BOLD-Kontrast bei diesen hohen Feldstärken profitieren aber indirekt durch steigendes SNR und höhere Auflösung von der Erhöhung der Feldstärke. Allerdings ist zu erwarten, dass neben höherer magnetischer Feldstärke auch andere Hardware und Software wie z. B. Spulen, Magnetfeldhomogenität, Shim, Sequenzen, etc. einen ähnlichen positiven Einfluss auf hochaufgelöste BOLD-Untersuchungen haben können.

Das BOLD-Signal und die räumliche Auflösung

Steigendes SNR und höhere Auflösung in BOLD-Aufnahmen verkleinern Partialvolumen-Effekte und lösen Strukturen in BOLD-Aktivierungen besser auf, wobei höhere lokale Maxima des BOLD-Kontrastes entstehen. Bei einer Feldstärke von 11.7 Tesla in Kombination mit paralleler Bildgebung wurden in hochaufgelösten BOLD-Aufnahmen kortikale Schichten und Säulen in der Aktivierung der S1FL-Region sowie Aktivierungen der S2-Region und VPL-Region des Thalamus detektiert. Die Regionen stimmen mit den Ergebnissen von DTI-, DSI- und MEMRI-Untersuchungen in diesem Labor überein.

Die Ergebnisse der kortikalen Schichten und Säulen stimmen zudem mit Untersuchungen durch die FLASH-Sequenz und elektrische Thalamus-Stimulation überein. Die Aktivierungen in der VPL-Region stimmen mit dem neuronalen Pfadweg der Vorderpfotenstimulation zum Kortex und mit der anatomischen Position der Region im Paxinos-Atlas überein. Zudem wurde die Größe, Form und Position der Aktivierung innerhalb der VPL-Region durch die somatotopische Repräsentation der Pfote sowie der einzelnen Finger und Ballen bestätigt.

Diese Erkenntnisse formen die Hypothese, dass sich mit hochaufgelösten BOLD-Untersuchungen neue Regionen des somatosensorischen Pfadweges detektieren lassen und dass sich die bekannten Regionen wie S1FL, S1BF sowie VPL und VPM des Thalamus durch gezielte Stimulation z. B. einzelner Finger oder Barthaare detaillierter untersuchen lassen.

Das Ziel dieser Untersuchung war und ist es, einen positiven Betrag zum Verständnis des Gehirns beizutragen, dazu gehören die anatomischen Regionen und Netzwerke, unbewusste und bewusste Kommunikation mit dem Gehirn sowie die internen Entscheidungen und Lernprozessen des Gehirns.

Teil VI.

ANHANG

Index

- Artefakte, 25
 - Atmung, 52
 - Auslöschung, 120
 - Bewegung, 25
 - Drift, 88
 - Einfaltung, 23
 - GRAPPA, 109
 - Kanten, 78
 - Suszeptibilität, 27
 - Verrundung, 24
 - Verzerrung, 25
- BOLD, 35
 - Aktivierung, 38
 - Definition, 36
 - Feldabhängigkeit, 93
 - Stimulation, 61, 64, 67
- BOLD-Effekt, 10, 35
 - dynamischer, 40
 - extravaskulär, 40
 - intravaskulär, 40
 - statischer, 40
 - Vier-Komponenten-Modell, 41
- BOLD-Kontrast
 - Clustergröße, 91
 - durchschnittlicher, 91
 - maximaler, 91
 - minimaler, 91
- Gehirn
 - somatosens. Kortex S1FL, 54, 67
 - Thalamus, 107
- MRT, 10
 - Auflösung, 23
 - Bruker BioSpin, 57
 - Cluster, 153
 - Fourier-Transformation, 10
 - funktionelle MRT, 10, 35
 - k-Raum, 22
 - Magnetfeld, 11
 - magnetisches Moment, 9
 - nukleare Magnetresonanz, 9
 - parallele Bildgebung, 10
- Physiologie
 - Anästhesie, 49
 - Domitor, 63
 - Hämoglobin, 35
 - Isofluran, 63
 - Medetomidine, 51
 - Sedierung, 49
 - Temperierung, 51, 54, 65, 76
- Relaxation, 9
 - Relaxationszeit T_1 , 13
 - Relaxationszeit T_2 , 13
 - Relaxationszeit T_2^* , 15
- Sequenz
 - Echozeit TE, 16
 - EPI, 10
 - FLASH, 10
 - Gradienten-Echo, 10, 26
 - Parallele Bildgebung, 30
 - RARE, 10
 - Repetitionszeit TR, 22
 - Spin-Echo, 10, 26
- Signal-Rausch-Verhältnis, 26, 33
 - zeitliches, 78, 81

Abkürzungsverzeichnis

4SC	Vierkanal-Oberflächenspule
7.0T	BioSpec 70/30 MRT-System mit 7.0 Tesla
11.7T	BioSpec 117/16 MRT-System mit 11.7 Tesla
ADC	Analog-Digital-Wandler
AVG	Durchschnittswert des BOLD-Kontrastes der Aktivierung
BOLD	blood-oxygen-level dependence
BW	Bandbreite
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CNR	Kontrast-Rausch-Verhältnis
CS	Clustergröße
EPI	Echo Planar Imaging
EV	extravaskuläre
FID	freier Induktionsverfall
FFT	schnelle Fourier-Transformation
FLASH	fast low angle shot, schnelle Gradienten-Sequenz
FT	Fourier-Transformation
fCNR	funktionelles Kontrast-Rausch-Verhältnis
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GE	Gradienten-Echo
Hb	Hämoglobin
IV	intravaskuläre
LSC	lineare Oberflächenspule

- MAX** Maximalwert des BOLD-Kontrastes der Aktivierung
- MGE** Multi-Gradienten-Echo
- MIN** Minimalwert des BOLD-Kontrastes der Aktivierung
- MRT** Magnetresonanztomographie
- MSME** Multi-Schicht-Multi-Echo
- NMR** Nukleare Magnetresonanz
- PI** Parallele Bildgebung
- Pixel** Bildpunkt
- PSF** Punktspreizfunktion
- PV** ParaVision, Software-Oberfläche der Bruker MRT-System
- QSC** Quadratur-Oberflächenspule
- ROI** Zielregion
- S1FL** Somatosensorischer Kortex S1 der Vorderpfote
- S2** Somatosensorischer Kortex S2
- SAR** Spezifische Absorptionsrate
- SE** Spin-Echo
- SNR** Signal-Rausch-Verhältnis
- T_1 longitudinale Spin-Gitter Relaxationszeit
- T_2 transversale Spin-Spin Relaxationszeit
- T_2^* effektive transversale Spin-Spin Relaxationszeit
- TE** Echozeit
- TH** Thalamus
- TR** Repetitionszeit
- tSNR** zeitliches Signal-Rausch-Verhältnis
- Voxel** Volumen-Pixel
- VPL** ventraler posterolateraler Nucleus des Thalamus

Abbildungsverzeichnis

2.1.	Kippen des Magnetisierungsvektors nach HF-Anregung	13
2.2.	Präzession und Relaxation der Magnetisierungsvektor-Trajektorie .	14
2.3.	Longitudinale T_1 - und transversale T_2 -Relaxation	15
2.4.	Freier Induktionszerfall und Signalstärke	16
2.5.	Spin-Echo Echogenerierung durch Refokussierungspuls	17
3.1.	Schichtanregung durch HF-Puls und Gradientenschaltung	20
3.2.	Einfluss des Anregungspulses auf das Schichtprofil	21
3.3.	Inverse Fourier-Transformation	22
3.4.	Gradientenschaltung und Datennahme im k -Raum	22
3.5.	Einfaltungsartefakt	23
3.6.	Kantenverrundung durch Punktpreisfunktion	24
3.7.	Vergleich von Aufnahmen mit Beschneidung im k -Raum	25
3.8.	Schema der Spin-Echo-Sequenz	26
3.9.	Schema der Gradienten-Echo-Sequenz	27
3.10.	T_1 - und T_2^* -Kontrast der Gradienten-Echo-Sequenz	28
3.11.	Schema der SE-EPI-Sequenz	30
3.12.	Schema der parallelen Bildgebung mit GRAPPA oder SENSE . . .	32
4.1.	Suszeptibilitätsverteilung um ein Blutgefäß	36
4.2.	Wirkung des Blutes auf die Suszeptibilität	37
4.3.	Sichtbarkeit der Blutgefäße aufgrund des BOLD-Effektes	38
4.4.	Hämodynamische Antwortfunktion des BOLD-Effektes	39
4.5.	Detailverlauf innerhalb der hämodynamischen Antwortfunktion .	39
4.6.	Anstieg des BOLD-Effektes bis 7.0 Tesla	41
4.7.	Vergleich von fMRT mit anderen neurologischen Technologien . .	43
5.1.	Gemeinsamkeiten im Erbgut von Ratte, Maus und Mensch	48
5.2.	Schnittbilder eines Rattengehirns im Paxinos-Atlas	50
5.3.	Auskühlung und Temperierung von Ratte, Maus und Nacktmaus .	53
6.1.	Bruker BioSpec 117/16 USR/TT	58
6.2.	Verschiedene Oberflächenspulen und zugehörige Spulengeometrie .	59
6.3.	MRT-Aufnahmen mit Vierkanal-Oberflächenspule und GRAPPA .	60
6.4.	Tierträger von Bruker und medres	62
8.1.	MRT-Aufnahme von Auge und Gehirn einer Ratte in Fomblin-Öl .	74
8.2.	T_2 -Karte, Histogramm und Farbverteilung des Kontrast-Phantoms	75

8.3.	Verlauf der Atemfrequenz nach Sedierung bei einer Ratte	77
8.4.	T_2 - und T_2^* -Karten eines Gehirns bei 7.0 und 11.7 Tesla	79
8.5.	Zeitliches tSNR und tCNR von SE-EPI bei verschiedenen TR	82
8.6.	Vergleich von BOLD-Aktivierung bei 20 und 25 ms Echozeit	84
8.7.	Vergleich von BOLD-Aktivierung bei 23 und 25 ms Echozeit	85
8.8.	S1-Aktivierungen der Vorderpfoten- und Hinterpfoten-Stimulation	87
8.9.	Beispiel einer BOLD-Aktivierung und der Zwischenschritte	89
8.10.	Einfluss des Vertrauensniveaus auf die BOLD-Aktivierung	90
9.1.	Design der Studie <i>SE-Feldvergleich</i> bei 7.0 und 11.7 Tesla.	94
9.2.	Beispiel einer BOLD-Aktivierung fünf benachbarten Schichten	95
9.3.	Bestimmung der Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS	95
9.4.	Verteilung der Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS	96
9.5.	Clusterparameter in Abhängigkeit von Messung und Sitzung	98
9.6.	Clusterparameter in Abhängigkeit des unteren Schwellenwertes	100
9.7.	Verteilungen von BOLD-Kontrast und fCNR	103
9.8.	Design der Studie <i>GE-SE-Feldvergleich</i> bei 7.0 und 11.7 Tesla.	104
9.9.	BOLD-Aktivierung und Zeitverlauf bei 7.0 und 11.7 Tesla	105
9.10.	Clusterparameter für den <i>SE</i> - und den <i>GE-SE-Feldvergleich</i>	106
10.1.	Signalprofil der QSC und 4SC in Ratte und Phantom	108
10.2.	Signalverteilung und tSNR für QSC und 4SC	108
10.3.	GRAPPA-Artefakte über verschiedene Schichten	109
10.4.	Abhängigkeit der Bild-Verzerrungen von der spektralen Bandbreite	109
10.5.	EPI-Verzerrungen im Vergleich zu einer FLASH-Aufnahme	110
10.6.	Einfluss der Driftkorrektur <i>PZMV</i> auf die Aktivierung	111
10.7.	Schema zweier axialer Schichten des Rattengehirns	112
10.8.	S1FL-, S2- und Thalamus-Aktivierung innerhalb einer Schicht	113
10.9.	Alternierende S1FL-Aktivierungen mit SE-EPI und GE-EPI	114
10.10.	Vergleich von SE-EPI-Aufnahmen mit dem Paxinos-Atlas	115
10.11.	BOLD-Aktivierung bei 150 μm Auflösung mit QSC	115
10.12.	BOLD-Aktivierung mit ($R = 2$) und ohne ($R = 1$) Beschleunigung	116
10.13.	Verschiedene Auflösungen mit GE-EPI-Sequenz und 4SC	117
10.14.	SE-EPI mit Auflösung von 75 μm und 4SC	118
10.15.	Einfluss des Gaussfilters auf die BOLD-Aktivierung bei 75 μm	119
10.16.	Darstellung des Gaussfilters für die Werte 0, 16, 32 und 64	119
10.17.	BOLD-Karte einzelner Finger durch direkte Nervstimulation	119
10.18.	S1FL- und S2-Aktivierung zweier Schichten mit SE- und GE-EPI	120
10.19.	Neuronaler Pfadweg der Vorderpfoten-Stimulation	121
10.20.	Thalamus-Aktivierung innerhalb einer Untersuchung	122
10.21.	Thalamus-Aktivierung mit QSC mit SE- und GE-EPI	122
10.22.	S1FL-, S2- und Thalamus-Aktivierung bei 75 μm Auflösung	123
10.23.	Vergleich S1FL-, S2- und Thalamus-Aktivierung mit Atlas-Karten	124
10.24.	Struktur der Thalamus-Aktivierung mit 75 μm Auflösung	125

10.25. Vergleich Thalamus-Aktivierung mit zugehörigen Atlas-Karten . .	126
10.26. Schema der Somatotopik einer koronalen VPL-Schicht	127
10.27. Größe und Form der Aktivierung in S1 und TH (Literatur)	128
10.28. Laminare Strukturen im Kortex durch BOLD-Aktivierung	128
10.29. Kortikale Schichten anhand Myelin-Struktur und BOLD-Kontrast .	128
10.30. Struktur der S1FL-Aktivierung mit $75\ \mu m$ Auflösung	129
10.31. Variationen in der BOLD-Aktivierung bei koronalen Aufnahmen .	129
10.32. BOLD-Kontrast in Abhängigkeit der räumlichen Auflösung	131

Tabellenverzeichnis

2.1. Eigenschaften einiger NMR-aktiver Kerne	11
6.1. Physikalische Eigenschaften der BioSpec MRT-Systeme	57
6.2. SNR-Werte für die verwendeten Spulen am Phantom	60
8.1. T_2 - und T_2^* -Relaxationszeiten im Rattegehirn	80
8.2. T_2 -Relaxationszeiten bei unterschiedlichen Feldstärken	80
8.3. Einfluss der Relaxationszeit TE auf den BOLD-Kontrast	83
8.4. Zwischenschritte zur Berechnung des BOLD-Kontrastes	89
9.1. Verteilung der Clusterparameter MIN, AVG, MAX und CS	97
9.2. Verteilung der Clusterparameter unterschiedlicher Schwellenwerte . .	99
9.3. Verhältnis von Clusterparametern von GE-EPI zu SE-EPI	105
10.1. Anzahl der aktivierten Pixel mit paralleler Bildgebung	117
10.2. Geometrieparameter der SE-PI- und GE-EPI-Aufnahmen	130

Literaturverzeichnis

- Afacan, O., W. S. Hoge, F. Janoos, D. H. Brooks und I. A. Morocz (2012). „Rapid Full-Brain fMRI With an Accelerated Multi shot 3D EPI Sequence Using Both UNFOLD and GRAPPA“. In: *Magn Reson Med* 67, S. 1266–74.
- Aso, T., S. Urayama, H. Fukuyama und D. Le Bihan (2014). „Comparison of diffusion-weighted fMRI and BOLD fMRI responses in a verbal working memory task“. In: *NeuroImage* 67, S. 25–32.
- Balla, D. Z., H. M. Wiesner, G. Shajan und R. Pohmann (2009). *Functional MRI in the rat brain with single-shot gradient echo EPI at 16.4 T*. Poster. High-Field MR Center, Max-Planck-Institute for Biological Cybernetics, Tuebingen, Germany.
- Bandettini, P. A., E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky und J. S. Hyde (1992). „Time course EPI of human brain function during task activation“. In: *Magn Reson Med* 25.2, S. 390–7.
- Biswal, B., F. Z. Yetkin, V. M. Haughton und J. S. Hyde (1995). „Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI“. In: *Magn Reson Med* 34.4, S. 537–41.
- Bitz, A. (2013). *Ultrahochfeld-MRT*. Präsentation. Deutscher Röntgenkongress.
- Bloch, F. (1946). „Nuclear Induction“. In: *Physical Review* 70.7-8, S. 460.
- Bloch, F., W. W. Hansen und M. Packard (1946). „The Nuclear Induction Experiment“. In: *Physical Review* 70.7-8, S. 474.
- Bloch, F. und A. Siegert (1940). „Magnetic Resonance for Nonrotating Fields“. In: *Physical Review* 57.6, S. 522.
- Bodammer, P. (2005). „Ein neues Verfahren zur Korrektur wirbelstromverursachter Bildverzerrungen in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie“. Dissertation. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
- Buchong, S. C. (2003). *Magnetic Resonance Imaging: Physical and Biological Principles*. Mosby.
- Budde, J., G. Shajan, M. Zaitsev, K. Scheffler und R. Pohmann (2014). „Functional MRI in Human Subjects with Gradient-Echo and Spin-Echo EPI at 9.4 T“. In: *Magn Reson Med* 71, S. 209–18.
- Buur, P. F., B. A. Poser und D. G. Norris (2009). „A dual echo approach to removing motion artefacts in fMRI time series“. In: *NMR Biomed* 22, S. 551–560.
- Carr, H. Y. und E. M. Purcell (1954). „Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments“. In: *Physical Review* 94.3, S. 630.
- Chen, Z. und J. Shen (2006). „Single-shot echo-planar functional magnetic resonance imaging of representations of the fore- and hindpaws in the somatosensory cortex of rats using an 11.7 T microimager“. In: *J Neurosci Methods* 151.2, S. 268–75.

- Clare, S. (1997). „Functional MRI: Methods and Applications“. Doctor of Philosophy Thesis. University of Nottingham.
- Cohen, E. R., E. Rostrup, K. Sidaros, T. E. Lund, O. B. Paulson, K. Ugurbil und S. G. Kim (2004). „Hypercapnic normalization of BOLD fMRI: comparison across field strengths and pulse sequences“. In: *Neuroimage* 23.2, S. 613–24.
- Damadian, R. (1971). „Tumor detection by nuclear magnetic resonance“. In: *Science* 171.976, S. 1151–3.
- Di Salle, F., F. Esposito, A. Elefante, T. Scarabino, A. Volpicelli, S. Cirillo, R. Elefante und E. Seifritz (2003). „High field functional MRI“. In: *Eur J Radiol* 48.2, S. 138–45.
- Dirac, P. A. M. (1928a). „The Quantum Theory of the Electron“. In: *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* 117.778, S. 610–624.
- (1928b). „The Quantum Theory of the Electron. Part II“. In: *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character* 118.779, S. 351–361.
- Duong, T. Q., D. S. Kim, K. Ugurbil und S. G. Kim (2001). „Localized cerebral blood flow response at submillimeter columnar resolution“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 98.19, S. 10904–9.
- Duong, T. Q., E. Yacoub, G. Adriany, X. Hu, K. Ugurbil und S. G. Kim (2003). „Microvascular BOLD contribution at 4 and 7 T in the human brain: gradient-echo and spin-echo fMRI with suppression of blood effects“. In: *Magn Reson Med* 49.6, S. 1019–27.
- Duyn, J. H. (2012). „The future of ultra-high field MRI and fMRI for study of the human brain“. In: *NeuroImage* 62, S. 1241–8.
- Duyn, J. H., P. van Gelderen, T. Q. Li, J. A. de Zwart, A. P. Koretsky und M. Fukunaga (2007). „High-field MRI of brain cortical substructure based on signal phase“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 104, S. 11796–801.
- Edelstein, W. A., J. M. Hutchison, G. Johnson und T. Redpath (1980). „Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging“. In: *Phys Med Biol* 25.4, S. 751–6.
- Erdfelder, E., F. Faul und A. Buchner (1996). „GPOWER: a general power analysis program“. In: *Behav Res Methods* 28, S. 1–11.
- Ernst, R. R. und W. A. Anderson (1966). „Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance“. In: *Rev. Sci. Instr.* 37.
- Faul, F., E. Erdfelder, A. G. Lang und A. Buchner (2007). „G*POWER 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences“. In: *Behav Res Methods* 39, S. 175–191.
- Frahm, J., A. Haase und D. Matthaei (1986). „Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique“. In: *Magn Reson Med* 3.2, S. 321–7.
- Frahm, J., K. D. Merboldt, W. Hänicke und A. Haase (1985). „Stimulated Echo Imaging“. In: *Journal Magn Reson* 64, S. 81–93.

- Francis, J. T., S. Xu und J. K. Chapin (2008). „Proprioceptive and Cutaneous Representations in the Rat Ventral Posterolateral Thalamus“. In: *J Neurophysiol* 99, S. 2291–2304.
- Fujita, N. (2001). „Extravascular contribution of blood oxygenation level-dependent signal changes: a numerical analysis based on a vascular network model“. In: *Magn Reson Med* 46, S. 723–734.
- Fukuda, M., C. H. Moon, P. Wang und S. G. Kim (2006). „Mapping iso-orientation columns by contrast agent-enhanced functional magnetic resonance imaging: reproducibility, specificity, and evaluation by optical imaging of intrinsic signal“. In: *J Neurosci* 26, S. 11821–32.
- Gati, J. S., R. S. Menon, K. Ugurbil und B. K. Rutt (1997). „Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue“. In: *Magn Reson Med* 38.2, S. 296–302.
- Gazzaniga, M. S. (2009). *Cognitive Neurosciences, 4th Edition*. MIT Press.
- Gazzaniga, M.S., R. B. Ivry und G. R. Mangun (2008). *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind, 3rd Edition*. W. W. Norton und Company.
- Gibbs, R. A., G. M. Weinstock, M. L. Metzker und D. M. Muzny (2004). „Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution“. In: *Nature* 428, S. 493–521.
- Gorter, C. J. und L. J. F. Broer (1942). „Negative result of an attempt to observe nuclear magnetic resonance in solids“. In: *Physica* 9.6, S. 591–596.
- Graaf, R. A. de, P. B. Brown, S. McIntyre, T. W. Nixon, K. L. Behar und D. L. Rothman (2006). „High magnetic field water and metabolite proton T1 and T2 relaxation in rat brain in vivo“. In: *Magn Reson Med* 56.2, S. 386–94.
- Griswold, M. A., P. M. Jakob, R. M. Heidemann, M. Nittka, V. Jellus, J. Wang, B. Kiefer und A. Haase (2002). „Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)“. In: *Magn Reson Med* 47.6, S. 1202–10.
- Gruene, M., F. Pillekamp, W. Schwindt und M. Hoehn (2002). „Gradient echo time dependence and quantitative parameter maps for somatosensory activation in rats at 7 T“. In: *Magn Reson Med* 42, S. 118–126.
- Gsell, W., M. Burke, D. Wiedermann, G. Bonvento, A. C. Silva, F. Dauphin, C. Bührle, M. Hoehn und W. Schwindt (2006). „Differential effects of NMDA and AMPA glutamate receptors on functional magnetic resonance imaging signals and evoked neuronal activity during forepaw stimulation of the rat“. In: *J Neurosci* 26, S. 8409–8416.
- Haacke, M. E., R. W. Brown, M. R. Thompson und R. Venkatesan (1999). *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley.
- Haase, A., J. Frahm, D. Matthaei, W. Hanicke und K. D. Merboldt (1986). „FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses“. In: *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 67.2, S. 258–266.
- Hahn, E. L. (1950). „Spin Echoes“. In: *Physical Review* 80.4, S. 580.
- Harel, N., K. Ugurbil, K. Uludag und E. Yacoub (2006). „Frontiers of brain mapping using MRI“. In: *J Magn Reson Imaging* 23.6, S. 945–57.

- He, J.W., F. Tian, H. Liu und Y.B. Peng (2012). „Cerebrovascular responses of the rat brain to noxious stimuli as examined by functional near-infrared whole brain imaging“. In: *J Neurophysiol* 107.10, S. 2853–65.
- Hennig, J., A. Nauerth und H. Friedburg (1986). „RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR“. In: *Magn Reson Med* 3.6, S. 823–33.
- Hettinger, P. C., R. Li, J. G. Yan, Y. R. Cho, J. Sanger, W. Dzwierzynski, C. P. Pawela, J. S. Hyde und H. S. Matloub (2011). „Refining the sensory and motor ratunculus of the rodent upper extremity: evaluation of the C7 nerve root using fMRI and direct nerve stimulation“. In:
- Hirano, Y., B. Stefanovic und A. S. Silva (2011). „Spatiotemporal Evolution of the Functional Magnetic Resonance Imaging Response to Ultrashort Stimuli“. In: *J Neurosci* 31.4, S. 1440–7.
- Hoogenraad, F. G., P. J. Pouwels, M. B. Hofman, J. R. Reichenbach, M. Sprenger und E. M. Haacke (2001). „Quantitative differentiation between BOLD models in fMRI“. In: *Magn Reson Med* 45.2, S. 233–46.
- Jack, C. R. Jr., T. M. Wengenack, D. A. Reyes, M. Garwood, G. L. Curran, B. J. Borowski, J. Lin, G. M. Preboske, S. S. Holasek, G. Adriany und J. F. Poduslo (2005). „In vivo magnetic resonance microimaging of individual amyloid plaques in Alzheimer’s transgenic mice“. In: *J Neurosci* 25.43, S. 10041–8.
- Jorge, J., P. Figueiredo, W. van der Zwaag und J. P. Marques (2013). „Signal fluctuations in fMRI data acquired with 2D-EPI and 3D-EPI at 7 Tesla“. In: *J Magn Reson Imaging* 31, S. 212–20.
- K. J. Friston, A. P. Holmes K. J. Worsley J. P. Poline C. D. Frith R. S. J. Frackowiak (1994). „Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach“. In: *Human Brain Mapping* 2.4, S. 189–210.
- Kalthoff, D., C. Po, D. Wiedermann und M. Hoehn (2013). „Reliability and spatial specificity of rat brain sensorimotor functional connectivity networks are superior under sedation compared with general anesthesia“. In: *NMR Biomed* 26, S. 638–650.
- Kalthoff, D., J. U. Seehafer, C. Po, D. Wiedermann und M. Hoehn (2011). „Functional connectivity in the rat at 11.7T: Impact of physiological noise in resting state fMRI“. In: *NeuroImage* 54.4, S. 2828–39.
- Keilholz, S. D., A. C. Silva, M. Raman, H. Merkle und A. P. Koretsky (2004). „Functional MRI of the rodent somatosensory pathway using multislice echo planar imaging“. In: *Magn Reson Med* 52.1, S. 89–99.
- (2006). „BOLD and CBV-weighted functional magnetic resonance imaging of the rat somatosensory system“. In: *Magn Reson Med* 55.2, S. 316–24.
- Kennan, R. P., J. Zhong und J. C. Gore (1994). „Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues“. In: *Magn Reson Med* 31, S. 9–21.
- Kim, T. und S. G. Kim (2010). „Cortical layer-dependent arterial blood volume changes: improved spatial specificity relative to BOLD fMRI“. In: *NeuroImage* 49, S. 1340–9.

- Kim, Y. B., D. Kalthoff, C. Po, D. Wiedermann und M. Hoehn (2012). „Connectivity of thalamo-cortical pathway in rat brain: combined diffusion spectrum imaging and functional MRI at 11.7 T“. In: *NMR Biomed* 25, S. 943–952.
- Koopmans, P. J., M. Barth, S. Orzada und D. G. Norris (2011). „Multi-echo fMRI of the cortical laminae in humans at 7 T“. In: *NeuroImage* 56, S. 1276–85.
- Kornak, J., D. A. Hall und M. P. Haggard (2011). „Spatially Extended fMRI Signal Response to Stimulus in Non-Functionally Relevant Regions of the Human Brain: Preliminary Results“. In: *Open Neuroimag J* 5, S. 24–32.
- Kuehn, E., K. Mueller, R. Turner und S. Schütz-Bosbach (2014). „The functional architecture of S1 during touch observation described with 7 T fMRI“. In: *Brain Struct Funct* 219, S. 119–40.
- Kwong, K. K., J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, R. Turner, H. Cheng, T. J. Brady und B. R. Rosen (1992). „Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 89.12, S. 5675–9.
- Lauritzen, M. (2005). „Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key?“ In: *Nat Rev Neurosci* 6.1, S. 77–85.
- Lauterbur, P. C. (1973). „Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance“. In: *Nature* 242.5394, S. 190–191.
- Le Bihan, D., S. Urayama, T. Aso, T. Hanakawa und H. Fukuyama (2006). „Direct and fast detection of neuronal activation in the human brain with diffusion MRI“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 103.21, S. 8263–8.
- Lee, S. P., A. C. Silva, K. Ugurbil und S. G. Kim (1999). „Diffusion-weighted spin-echo fMRI at 9.4 T: microvascular/tissue contribution to BOLD signal changes“. In: *Magn Reson Med* 42.5, S. 919–28.
- Leithner, C. (2003). „Untersuchung der Sauerstoffkonzentrationsveränderungen in der Mikrozirkulation des Hirnkortex von Ratten bei funktioneller Stimulation mittels Phosphorescence Quenching“. Dissertation Doctor medicinae (Dr. med.) Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.
- Logothetis, N. K., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath und A. Oeltermann (2001). „Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal“. In: *Nature* 412.6843, S. 150–7.
- Lu, H., C. A. Scholl, Y. Zuo, S. Demny, W. Rea, E. A. Stein und Y. Yang (2010). „Registering and Analyzing Rat fMRI Data in the Stereotaxic Framework by Exploiting Intrinsic Anatomical Features“. In: *J Magn Reson Imaging* 28.1, S. 146–52.
- Mansfield, P. (1977). „Multi-planar image formation using NMR spin echoes“. In: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 3, S. L55.
- Mansfield, P. und P. K. Grannell (1973). „NMR 'diffraction' in solids?“ In: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 22, S. L422.
- Mansfield, P., A. M. Howseman und R. J. Ordidge (1989). „Volumar imaging using NMR spin echoes: echo-volumar imaging (EVI) at 0.1 T“. In: *Journal of Physics E: Scientific Instruments* 5, S. 324.

- Mansfield, P. und A. A. Maudsley (1976). „Planar spin imaging by NMR“. In: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 15, S. L409.
- Maxwell, J. Clerk (1865). „A Dynamical Theory of the Electromagnetic Field“. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 155, S. 459–512.
- Meiboom, S. und D. Gill (1958). „Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times“. In: *Review of Scientific Instruments* 29.8, S. 688–691.
- Menon, R. S., S. Ogawa, J. P. Strupp und K. Ugurbil (1997). „Ocular dominance in human V1 demonstrated by functional magnetic resonance imaging“. In: *J Neurophysiol* 77.5, S. 2780–7.
- Norris, D. G. (2003). „High field human imaging“. In: *J Magn Reson Imaging* 18.5, S. 519–29.
- (2006). „Principles of magnetic resonance assessment of brain function“. In: *J Magn Reson Imaging* 23.6, S. 794–807.
- Ogawa, S., T. M. Lee, A. R. Kay und D. W. Tank (1990). „Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 87.24, S. 9868–72.
- Ogawa, S., R. S. Menon, D. W. Tank, S. G. Kim, H. Merkle, J. M. Ellermann und K. Ugurbil (1993). „Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model“. In: *Biophys J* 64.3, S. 803–12.
- Ogawa, S., D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S. G. Kim, H. Merkle und K. Ugurbil (1992). „Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 89.13, S. 5951–5.
- Olman, C. A., N. Harel, D. A. Feinberg, S. He, P. Zhang, K. Ugurbil und E. Yacoub (2012). „Layer-specific fMRI reflects different neuronal computations at different depths in human V1“. In: *PLoS One* 7, e32536.
- Öz, G., I. Tkac und K. Ugurbil (2013). „Animal models and high field imaging and spectroscopy“. In: *Dialogues Clin Neurosci* 15.3, S. 263–78.
- Paul, D. (2007). „Optimierung des Signalverhaltens von Steady State Sequenzen in der Kernspintomographie durch variable Flipwinkel“. Dissertation. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
- Pauli, W. (1927). „Zur Quantenmechanik des magnetischen Elektrons“. In: *Zeitschrift für Physik A: Hadrons and Nuclei* 43.9, S. 601–623.
- Paxinos, G. und C. Walter (1998). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press.
- Po, C., D. Kalthoff, Y. B. Kim, M. Nelles und M. Hoehn (2012). „White Matter Reorganization and Functional Response after Focal Cerebral Ischemia in the Rat“. In: *PLoS ONE* 7.9.
- Polimeni, J. R., B. Fischl, D. N. Greve und L. L. Wald (2010). „Laminar analysis of 7 T BOLD using an imposed spatial activation pattern in human V1“. In: *NeuroImage* 52, S. 1334–6.
- Pruessmann, K. P., M. Weiger, M. B. Scheidegger und P. Boesiger (1999). „SENSE: sensitivity encoding for fast MRI“. In: *Magn Reson Med* 42.5, S. 952–62.

- Purcell, E. M., H. C. Torrey und R. V. Pound (1946). „Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid“. In: *Physical Review* 69.1-2, S. 37.
- Ramos-Cabrer, P., R. Weber, D. Wiedermann und M. Hoehn (2005). „Continuous noninvasive monitoring of transcutaneous blood gases for a stable and persistent BOLD contrast in fMRI studies in the rat“. In: *NMR Biomed* 18, S. 440–446.
- Rauscher, A., J. Sedlacik, M. Barth, E. M. Haacke und J. R. Reichenbach (2005). „Noninvasive assessment of vascular architecture and function during modulated blood oxygenation using susceptibility weighted magnetic resonance imaging“. In: *Magn Reson Med* 54, S. 87–95.
- Roemer, P. B., W. A. Edelstein, C. E. Hayes, S. P. Souza und O. M. Mueller (1990). „The NMR phased array“. In: *Magn Reson Med* 16, S. 192–225.
- Sanganahalli, B. G., P. Herman, H. Blumenfeld und F. Hyder (2009). „Oxidative neuroenergetics in event-related paradigms“. In: *J Neurosci* 29, S. 1707–18.
- Sanganahalli, B. G., P. Herman und F. Hyder (2008). „Frequency-dependent tactile responses in rat brain measured by functional MRI“. In: *NMR Biomed* 21, S. 410–416.
- Schulz, K., E. Sydekum, R. Krueppel, C. J. Engelbrecht, F. Schlegel, A. Schröter, M. Rudin und F. Helmchen (2012). „Simultaneous BOLD fMRI and fiber-optic calcium recording in rat neocortex“. In: *Nature Methods* 9, S. 597–602.
- Seehafer, J. U., T. Geraedts und M. Hoehn (2009). „75 μ m High-resolution parallel imaging GE-EPI BOLD fMRI in rats at 11.7 tesla: new insights into cortical and thalamic micro-structures“. In: *Proceedings of the 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Honolulu, 2009*, S. 1597.
- Shih, Y. Y., Y. Chen, H. Lai, Y. Jill Kao, B. Shyu und T. Q. Duong (2013). „Ultra high-resolution fMRI and electrophysiology of the rat primary somatosensory cortex“. In: *NeuroImage* 73, S. 113–20.
- Shih, Y. Y., H. Y. Wey, B. H. De La Garza und T. Q. Duong (2011). „Striatal and cortical BOLD, blood flow, blood volume, oxygen consumption, and glucose consumption changes in noxious forepaw electrical stimulation“. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 31, S. 832–41.
- Shmuel, A., M. Augath, A. Oeltermann und N. K. Logothetis (2006). „Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1“. In: *Nat Neurosci* 9.4, S. 569–577.
- Shmuel, A., E. Yacoub, D. Chaimow, N. K. Logothetis und K. Ugurbil (2007). „Spatio-temporal point-spread function of fMRI signal in human gray matter at 7 Tesla“. In: *Neuroimage* 35.2, S. 539–52.
- Silva, A. C. und A. P. Koretsky (2002). „Laminar specificity of functional MRI onset times during somatosensory stimulation in rat“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 99.23, S. 15182–7.
- Silva, A. C., A. P. Koretsky und J. H. Duyn (2007). „Functional MRI impulse response for BOLD and CBV contrast in rat somatosensory cortex“. In: *Magn Reson Med* 57, S. 1110–8.

- Smirnakis, S. M., M. C. Schmid, B. Weber, A. S. Tolias, M. Augath und N. K. Logothetis (2007). „Spatial specificity of BOLD versus cerebral blood volume fMRI for mapping cortical organization“. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 27, S. 1248–61.
- Smith, S. M., M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady und P. M. Matthews (2004). „Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL“. In: *Neuroimage* 23 Suppl 1, S208–19.
- Sodickson, D. K. und W. J. Manning (1997). „Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays“. In: *Magn Reson Med* 38.4, S. 591–603.
- Soria, G., D. Wiedermann, Justicia C., P. Ramos-Cabrera und M. Hoehn (2008). „Reproducible imaging of rat corticothalamic pathway by longitudinal manganese-enhanced MRI (L-MEMRI)“. In: *NeuroImage* 41, S. 668–74.
- Strupp, J. P. (1996). „Stimulate: A GUI based fMRI analysis software package“. In: *Neuroimage* 3.3, Supplement 1, S607.
- Sun, J. J., J. W. Yang und B. C. Shyu (2006). „Current source density analysis of laser heated evoked intra-cortical field potentials in the primary somatosensory cortex of rats“. In: *Neurosci* 140, S. 1321–36.
- Sun, P., K. Ueno, R. A. Waggoner, J. L. Gardner, K. Tanaka und K. Cheng (2007). „A temporal frequency-dependent functional architecture in human V1 revealed by high-resolution fMRI“. In: *Nat Neurosci* 10.11, S. 1404–6.
- Sweetnam, D.A. und C.E. Brown (2013). „Stroke induced long-lasting deficits in the temporal fidelity of sensory processing in the somatosensory cortex“. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 33.1, S. 91–6.
- Thulborn, K. R., J. C. Waterton, P. M. Matthews und G. K. Radda (1982). „Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field“. In: *Biochim Biophys Acta* 714.2, S. 265–70.
- Triantafyllou, C., J. R. Polimeni und L. L. Wald (2011). „Physiological noise and signal-to-noise ratio in fMRI with multi-channel array coils“. In: *NeuroImage* 55, S. 597–606.
- Troprès, I., S. Grimault, A. Vaeth, E. Grillon, C. Julien, J.-F. Payen, L. Lamalle und M. Décorps (2001). „Vessel size imaging“. In: *Magn Reson Med* 45, S. 397–408.
- Troprès, I., L. Lamalle, R. Farion, C. Segebarth und C. Rémy (2004). „Vessel size imaging using low intravascular contrast agent concentrations“. In: *MAGMA* 17, S. 313–316.
- Tuciarone, J., K.H. Chuang, S.J. Dodd, A. Silva, G. Pelled und A.P. Koretsky (2009). „Layer specific tracing of corticocortical and thalamocortical connectivity in the rodent using manganese enhanced MRI“. In: *NeuroImage* 44.3, S. 923–31.
- Turner, R., P. Jezzard, H. Wen, K. K. Kwong, D. Le Bihan, T. Zeffiro und R. S. Balaban (1993). „Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI“. In: *Magn Reson Med* 29.2, S. 277–9.

- Ullmann, P. (2007). „Parallele Sendetechniken in der Magnetresonanztomographie: Experimentelle Realisierung, Anwendungen und Perspektiven“. Dissertation. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.
- Uludag, K., B. Mueller-Bierl und K. Ugurbil (2009). „An integrative model for neuronal activity-induced signal changes for gradient and spin echo functional imaging“. In: *Neuroimage* 48, S. 150–165.
- Vaughan, T., L. DelaBarre, C. Snyder, J. Tian, C. Akgun, D. Shrivastava, W. Liu, C. Olson, G. Adrian, J. Strupp, P. Andersen, A. Gopinath, P. F. van de Moortele, M. Garwood und K. Ugurbil (2006). „9.4T human MRI: preliminary results“. In: *Magn Reson Med* 56, S. 1274–1282.
- Walter, M., J. Stadler, C. Tempelmann, O. Speck und G. Northoff (2008). „High resolution fMRI of subcortical regions during visual erotic stimulation at 7 T“. In: *MAGMA* 21.1-2, S. 103–11.
- Wang, Z., J. M. van Oort und M. X. Zou (2012). „Development of superconducting magnet for high-field MR systems in China“. In: *Physica C: Supercond* 482, S. 80–86.
- Waters, R. S., C. X. Li und C. A. McCandlish (1995). „Relationship between the organization of the forepaw barrel subfield and the representation of the forepaw in layer IV of rat somatosensory cortex“. In: *Exp Brain Res* 103, S. 183–97.
- Weber, R., P. Ramos-Cabrera, C. Justicia, D. Wiedermann, C. Strecker, C. Sprenger und M. Hoehn (2008). „Early Prediction of Functional Recovery after Experimental Stroke: Functional Magnetic Resonance Imaging, Electrophysiology, and Behavioral Testing in Rats“. In: *J Neurosci* 28.5, S. 1022–9.
- Weber, R., P. Ramos-Cabrera, D. Wiedermann, N. van Camp und M. Hoehn (2006). „A fully noninvasive and robust experimental protocol for longitudinal fMRI studies in the rat“. In: *Neuroimage* 29.4, S. 1303–10.
- Wehrl, H. F., P. Martirosian, F. Schick, R. Reischl und B. J. Pichler (2014). „Assessment of rodent brain activity using combined [15O]H₂O-PET and BOLD-fMRI“. In: *NeuroImage* 89, S. 271–9.
- Weng, J. C., K. H. Chuang, A. Goloshevskaya, S. J. Dodda und K. Sharer (2011). „Mapping plasticity in the forepaw digit barrel subfield of rat brains using functional MRI“. In: *NeuroImage* 54.2, S. 1122–9.
- Wiggins, G. C., J. R. Polimeni, A. Potthast, M. Schmitt, V. Alagappan und L. L. Wald (2009). „96-Channel receive-only head coil for 3 Tesla: design optimization and evaluation“. In: *Magn Reson Med* 62, S. 754–62.
- Windischberger, C. (1998). In:
- Yacoub, E., T. Q. Duong, P. F. Van De Moortele, M. Lindquist, G. Adrian, S. G. Kim, K. Ugurbil und X. Hu (2003). „Spin-echo fMRI in humans using high spatial resolutions and high magnetic fields“. In: *Magn Reson Med* 49.4, S. 655–64.
- Yacoub, E., N. Harel und K. Ugurbil (2008). „High-field fMRI unveils orientation columns in humans“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 105.30, S. 10607–12.
- Yacoub, E., A. Shmuel, N. Logothetis und Ugurbil K. (2007). „Robust detection of ocular dominance columns in humans using Hahn Spin Echo BOLD functional MRI at 7 tesla“. In: *NeuroImage* 37, S. 1161–77.

- Yacoub, E., A. Shmuel, J. Pfeuffer, P. F. Van De Moortele, G. Adriany, P. Andersen, J. T. Vaughan, H. Merkle, K. Ugurbil und X. Hu (2001). „Imaging brain function in humans at 7 Tesla“. In: *Magn Reson Med* 45.4, S. 588–94.
- Yang, P., Y. Chen, D. Chen, J. W. Hu, Chen J. und C. Yen (2013). „Comparison of fMRI BOLD Response Patterns by Electrical Stimulation of the Ventroposterior Complex and Medial Thalamus of the Rat“. In: *PLoS ONE* 8.6, e66821.
- Yang, Y., H. Wen, V. S. Mattay, R. S. Balaban, J. A. Frank und J. H. Duyn (1999). „Comparison of 3D BOLD functional MRI with spiral acquisition at 1.5 and 4.0 T“. In: *Neuroimage* 9.4, S. 446–51.
- Yu, X., D. Glen, S. Wang, S. Dodd, Y. Hirano, Z. Saad, R. Reynolds, A. C. Silva und A. P. Koretsky (2012). „Direct imaging of macrovascular and microvascular contributions to BOLD fMRI in layers IV–V of the rat whisker-barrel cortex“. In: *NeuroImage* 59, S. 1451–60.
- Zeeman, P. (1897). „The Effect of Magnetisation on the Nature of Light Emitted by a Substance“. In: *nature* 55.1424, S. 1.
- Zhao, F., P. Wang, K. Hendrich, K. Ugurbil und S. G. Kim (2006). „Cortical layer-dependent BOLD and CBV responses measured by spin-echo and gradient-echo fMRI: insights into hemodynamic regulation“. In: *Neuroimage* 30.4, S. 1149–60.
- Zhao, F., T. Zhao, L. Zhou, Q. Wu und X. Hu (2008). „BOLD study of stimulation-induced neural activity and resting-state connectivity in medetomidine-sedated rat“. In: *Neuroimage* 39.1, S. 248–60.
- Zimmermann, J., R. Goebel, F. De Martino, P. van de Moortele, D. Feinberg, G. Adriany, D. Chaimow, A. Shmuel, K. Ugurbil und E. Yacoub (2011). „Mapping the organization of axis of motion selective features in human area MT using high-field fMRI“. In: *PLoS One* 6, e28716.

Veröffentlichungen

Zeitschriftenartikel

- Seehafer JU, Kalthoff D, Farr TD, Wiedermann D, Hoehn M. No Increase of the Blood Oxygenation Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Signal with Higher Field Strength: Implications for Brain Activation Studies. *The Journal of Neuroscience*, April 14, 2010. 30(15): 5234–41.
- Kalthoff D, Seehafer JU, Po C, Wiedermann D, Hoehn M. Functional connectivity in the rat at 11.7T: Impact of physiological noise in resting state fMRI. *NeuroImage* Feb 14, 2011. 54(4): 2828-39.
- Adamczak J, Farr TD, Seehafer JU, Kalthoff D, Hoehn M. High field BOLD response to forepaw stimulation in the mouse. *NeuroImage* Jun, 2010. 51(2): 704-12.
- Farr TD, Seehafer JU, Nelles M, Hoehn M. Imaging macrophage infiltration of ischemic tissue is not possible following transient middle cerebral artery occlusion. *NMR Biomed.* Jan, 2011. 24(1):35-45.
- Seehafer JU. Parallel Imaging technique applied to fMRI studies at 11.7 Tesla in the rat brain: new insights into cortical micro-structures with 75 μm resolution. Research Report of the MPI for Neurological Research 2008 – 2009. Max Planck Society.
- Seehafer JU, Somatosensory fMRI in the rat at 11.7 Tesla: Increased sensitivity and new details. Research Report of the MPI for Neurological Research 2006 – 2007. Max Planck Society.

Poster (Auszug)

- Seehafer JU, Kalthoff D, Beyrau A, Farr TD, Wiedermann D, and Hoehn M. Dependence of magnetic field strength on the BOLD effect using spin-echo and gradient-echo EPI at 7.0 and 11.7 Tesla. Abstract and ePoster. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 25th Annual Scientific Meeting. Valencia Conference Centre, Valencia, Spain, October 2-4, 2008.
- Adamczak J, Farr TD, Seehafer JU, Beyrau A, Hoehn M. Establishment of a protocol for longitudinal non-invasive fMRI in mice. Abstract and ePoster. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 25th Annual Scientific Meeting. Valencia Conference Centre, Valencia, Spain, October 2-4, 2008.
- Adamczak J, Farr TD, Seehafer JU, Beyrau A, Hoehn M. Establishment of a protocol for longitudinal non-invasive fMRI in the somatosensory cortex of mice. Abstract and poster. Summer School on Bio-medical Imaging, CIMST, Zurich, Switzerland. September 1-12, 2008.
- Farr TD, Seehafer JU, Nelles M, Hoehn M. A re-examination of the capability of magnetic resonance imaging to observe macrophage infiltration into ischemic tissue. Abstract and poster. 5th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair: Cerebral Ischemia and Stroke. Herrenkrug Parkhotel, Magdeburg, Germany, May 17-20, 2008.
- Seehafer JU, Beyrau A, Farr TD, Kalthoff D, Wiedermann D, and Hoehn M. Variability of the BOLD response in medetomidine sedated rats at two different magnetic field strengths: 7.0 and 11.7 Tesla. Abstract and poster. Diagnostic Molecular Imaging (DiMI) and European Molecular Imaging Laboratories (EMIL) Annual Meeting. University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium, June 1-3, 2008.
- Winkeler A, Ullrich R, Waerzeggers Y, Sena-Esteves M, Li HF, Neumaier B, Monfared P, Vollmar S, Seehafer JU, Hoehn M, Fraefel C, Tavitian B, Jacobs AH. Multi-modal non-invasive imaging techniques show improved vector distribution of HSV-EBV-RV hybrid vectors within experimental gliomas. Abstract and poster. Diagnostic Molecular Imaging (DiMI) and European Molecular Imaging Laboratories (EMIL) Annual Meeting. University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium, June 1-3, 2008.
- Seehafer JU, Beyrau A, Farr TD, Ramos-Cabrera P, Wiedermann D, and Hoehn M. A Comparison of the BOLD Response between two High Magnetic Strengths: 7.0 and 11.7 Tesla. Abstract and poster. ISMRM 16th Annual Meeting and Exhibition. Toronto, Canada. May 3-9, 2008.

Präsentationen (Auszug)

- Seehafer JU, Kalthoff D, Farr TD, Wiedermann D, Hoehn M. Unexpected BOLD behavior using SE- and GE-EPI at 7.0 and 11.7 Tesla. Abstract and oral presentation. German Chapter of the ISMRM. 11th Annual Conference. Frankfurt, Germany, 9-10 October 2008.
- Adamczak J, Farr TD, Seehafer JU, and Hoehn M. Establishment of a protocol for longitudinal non-invasive fMRI in mice. Abstract and oral presentation. European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, 25th Annual Scientific Meeting. Valencia Conference Centre, Valencia, Spain, October 2-4, 2008.
- Farr TD, Seehafer JU, Nelles M, Hoehn M. A critical re-examination of the capability of MRI to detect macrophage infiltration into ischemic tissue. Invited abstract and oral presentation. World Molecular Imaging Conference. Acropolis Convention Centre, Nice, France, September 10-13, 2008.
- Winkeler A, Ullrich R, Waerzeggers Y, Sena-Esteves M, Li HF, Neumaier B, Monfared P, Vollmar S, Seehafer JU, Hoehn JU, Fraefel C, Tavitian B, Jacobs AH. Multi-Modal Non-Invasive Imaging Techniques show Improved Vector-Distribution of HSV-EBV-RV Hybrid Vectors within Experimental Gliomas. Abstract and oral presentation. World Molecular Imaging Conference. Acropolis Convention Centre, Nice, France, September 10-13, 2008.
- Farr TD, Seehafer JU, Hoehn M. Imaging macrophage infiltration of ischemic tissue is not possible following transient middle cerebral artery occlusion. Abstract and oral presentation. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 16th Scientific Meeting and Exhibition. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Ontario, Canada, May 3-9, 2008.
- Seehafer, JU. Functional MRI at the new Bruker BioSpin 117/16. Customer Talk / Presentation. Bruker MRI/MRS Users' Meeting. Ettlingen, Germany. October 8-11, 2007.

Danksagung

- Prof. Dr. André Bresges vom Institut für Physik und ihre Didaktik der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Köln für die tolle Betreuung der Promotion.
- Frau Prof. Dr. Berenike Maier für die Bereitschaft als Zweitgutachterin zu fungieren.
- Prof. Dr. Mathias Hoehn für die freundliche Aufnahme in die In-vivo-NMR Gruppe, die persönliche Betreuung und die kontinuierliche Führung am MPI.
- Dr. Daniel Kalthoff, Dr. Tracy Farr, Dr. Dirk Wiedermann, Dr. Joanna Adamczak, Tom Geraedts, Andreas Beyrau und Dr. Pedro Ramos-Cabrer für die hervorragende Zusammenarbeit der fMRT-Experimente und Veröffentlichungen.
- Stefan Wecker, Bernd Radermacher und Wilfried Haider für die Hilfe bei mechanischen und elektrischen Veränderungen der Tierträger-Systeme.
- Den Kollegen Michael Diedenhofen, Dr. Philipp Böhm-Sturm, Dr. Johannes Breuer, Mirjam Koker und Dr. Dr. med. habil. Roland Ullrich für lustige Kickerstunden außerhalb des Labors.
- Dr. Ekkehard Küstermann, Prof. Dr. Uwe Himmelreich, Dr. Kamil Uludag, Prof. Dr. David Norris und Prof. Dr. Oliver Speck für Diskussionen über Feldabhängigkeit des BOLD-Effektes.
- Claudia Orter, Michael Heidenreich und Bernhard Zielbauer von Bruker Bio-Spin für die Unterstützung beim 11.7 Tesla-Systems und die Zusammenarbeit in Ettlingen.
- Bernd Radermacher und Stefan Wecker für die freundliche Aufnahme in die Firma *medres - medical research GmbH* auf dem Uniklinikum Köln und die Unterstützung zur Fertigstellung der Arbeit.
- Meinen Eltern für die Unterstützung während des gesamten Studiums.
- Meiner Frau Natascha für die Unterstützung während langer Arbeitstage und dem jahrelangen Zusammenschreiben.

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen - , die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen - noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. André Bresges betreut worden.

Köln, den 12.04.2017 J. Seelaß

Lebenslauf

Angestellter bei medres - medical research GmbH, Köln, 2009 - 2016

- Wissenschaftlicher Angestellter bei Firma *medres - medical research GmbH*. Medizinische Forschung und Technologieentwicklungen im Bereich Bildgebung.
- Gastwissenschaftler am MPI für neurologische Forschung (ab Juni 2014 Umbenennung in MPI für Stoffwechselforschung).
- Entwicklung von MRT-kompatiblen Displays für Stimulation und Unterhaltung von Patienten und Probanden während MRT-Messungen sowie Entwicklung von Zubehör für MRT, PET, CT und optischer Bildgebung, u. a. multi-modalen Tierträgern mit optimierter Temperierung und Anästhesiezufuhr.

Promotion am MPI für neurologische Forschung, Köln, 2006 - 2008

- fMRT-Untersuchungen an Kleintieren in der In-vivo-NMR Arbeitsgruppe. Gruppenleiter: Prof. Dr. Mathias Hoehn.
- Inbetriebnahme des ersten 11.7 Tesla MRT-Systems in Europa.
- Der BOLD-Effekt in der funktionellen Magnetresonanztomographie bei hoher magnetischer Feldstärke und hoher räumlicher Auflösung an Ratten.

Praktikum bei Philips Forschungslaboratorien, Hamburg, 2005

- Programmierung einer Pulssequenz mit 3D-Anregungspuls und Korrekturphase zur Minimierung der Suszeptibilitätsartefakte im präfrontalen Kortex. Tests am klinischen 3 Tesla MRT. Betreuung: Dr. Peter Börnert. Juli - Dezember 2005.

Studium der Physik, TU Dortmund, 1999 - 2005

- Diplomarbeit am Deutschen Elektronensynchrotron (DESY) in exp. Teilchenphysik bei Prof. Dr. Dietrich Wegner, Hamburg, September 2003 - März 2005.
- Hauptstudium. Hauptfächer: Experimentelle Physik, Teilchenphysik. Nebenfächer: Theoretische Medizin, Elektronik, Detektoren. 2001 - 2003.
- Grundstudium. Hauptfächer: Experimentelle Physik, Theoretische Physik. Nebenfächer: Mathematik, Chemie. 1999 - 2001.